

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie



Naděžda Trunečková

Role střevní mikrobioty a HPA osy v dětství

The role of gut microbiota and HPA axis in childhood

Bakalářská práce

Školitel:

RNDr. Šárka Kaňková, Ph.D.

Praha, 2020

Poděkování:

Ráda bych poděkovala své školitelce RNDr. Šárce Kaňkové, Ph.D. za trpělivost a čas, který mi věnovala během psaní této práce. Rovněž bych ráda poděkovala své rodině a všem svým přátelům a kolegům, zejména Petře S., Anně M. a Adéle Z., bez jejichž podpory a pochopení by tato práce nemohla nikdy vzniknout.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 5. 6. 2020

Podpis:

ABSTRAKT

Vztahy mezi mikrobiotou a hostitelem se vyvíjely statisíce let a vedly k vytvoření složitého systému interakcí. Kolonizace gastrointestinálního traktu dítěte začíná ještě prenatálně, aktivně pokračuje po narození a může být ovlivněna faktory jako způsob porodu, laktace nebo užívání antibiotik. Hlavní vývoj střevní mikrobioty i centrální nervové soustavy probíhá v prvních dvou až třech letech života, přitom střevní mikrobiota a mozek mohou svůj vývoj vzájemně ovlivňovat. Ke komunikaci využívají osu mikrobiota-střevo-mozek, která zahrnuje nervovou, endokrinní, metabolickou a imunologickou cestu. Působení stresu, ať už v prenatálním období nebo v prvních letech života, může mít negativní dopad na složení střevní mikrobioty i přímo na vyvíjející se mozek, včetně oblastí spojených s regulací HPA osy – jedním z hlavních mechanismů regulace stresové reakce, který zahrnuje všechny interakce mezi hypotalamem, hypofýzou a nadledvinami. Narušení regulace osy mikrobiota-střevo-mozek může ovlivnit reakci na stres, kognitivní funkce nebo vnímání a prožívání emocí. Pozměněná reaktivita HPA osy je dále spojována například s poruchami imunitního systému, poruchami pozornosti a chování, poruchami sociální integrace a také s množstvím psychických poruch, mezi které patří úzkost a deprese nebo posttraumatická stresová porucha.

Klíčová slova: střevní mikrobiota, HPA osa, osa mikrobiota-střevo-mozek, vývoj, dětství, stres, kortizol, probiotika

ABSTRACT

The microbiota-host relationship is a complex system of interactions, which has evolved over thousands of years. Colonization of the gastrointestinal tract begins in prenatal period, continues after birth, and can be disrupted by different factors like a mode of delivery, lactation, or antibiotics. Main development of the intestinal microbiota and the central nervous system takes place in the first two or three years of life. The microbiota and the brain can mutually influence their development. For the communication is used the microbiota-gut-brain axis, which includes the neural, endocrine, metabolic and immunological pathways. Exposure to stress, whether in the prenatal period or in the first few years of life, can have a negative impact on the composition of the intestinal microbiota and the developing brain, including areas associated with the regulation of the HPA axis – one of the main mechanisms of stress regulation, which includes all interactions between the hypothalamus, pituitary gland and adrenal glands. Dysregulation of the microbiota-gut-brain axis can affect our response to stress, cognitive function, and emotions. The modified HPA axis response can affect our physical and mental health. It is associated with immune system disorders, behavioural disorders, social integration disorders and a lot of mental disorders such as anxiety, depression and post-traumatic stress disorder.

Key words: gut microbiota, HPA axis, microbiota-gut-brain axis, development, childhood, stress, cortisol, probiotics

OBSAH

1	Úvod	1
2	Složení a vývoj střevní mikrobioty.....	2
2.1	Enterotypy.....	2
2.2	Vývoj mikrobioty.....	3
2.2.1	Fáze formování mikrobioty u dětí	3
2.3	Faktory ovlivňující vývoj mikrobioty dítěte.....	5
2.3.1	Způsob porodu a gestační věk.....	5
2.3.2	Laktace	6
2.3.3	Užívání antibiotik.....	7
2.3.4	Geografický původ	7
3	Stres.....	9
3.1	Stresová reakce	9
3.2	Fyziologické mechanismy stresové reakce	10
4	HPA osa	11
4.1	Aktivace a regulace HPA osy	11
4.1.1	Limbické struktury	13
4.2	Role HPA osy a důsledky její dysfunkce u dětí	13
4.2.1	Dysfunkce HPA-osy	14
4.2.2	Morfologické změny mozkových struktur	15
4.2.3	Působení stresu v prenatálním období	15
4.2.4	Působení stresu v postnatálním období.....	16
5	Komunikační kanály mezi mozkem a mikrobiotou	17
5.1	Způsoby komunikace a působení mikrobioty na CNS.....	18
5.2	Vliv mikrobioty na vývoj CNS, kognitivní funkce a chování u dětí.....	19
5.3	Vliv stresu na složení a funkci mikrobioty.....	20

6	Modulace mikrobioty a vliv na funkci HPA osy	21
6.1	Probiotika, parabiotika a postbiotika	21
6.2	Prebiotika	22
6.3	Psychobiotika	22
6.4	Další metody modulace.....	23
7	Závěr.....	23
	Přehled použité literatury.....	25

SEZNAM ZKRATEK

ACTH	Adrenokortikotropní hormon
ADHD	Hyperkinetická porucha (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
BDNF	Neurotrofní faktor (Brain Derived Neurotrphic Factor)
BMI	Index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
CNS	Centrální nervová soustava
CRF	Kortikoliberin, faktor uvolňující kortikotropin (Corticotropin-Releasing Factor)
ENS	Enterická nervová soustava
GAS	Generální adaptační syndrom
GIT	Gastrointestinální trakt
GR	Glukokortikoidní receptor
HPA osa	Osa hypothalamo-pituitárně-adrenální
MR	Mineralokortikoidní receptor
PFC	Prefrontální kortex, prefrontální kůra
PVN	Paraventriculární jádro hypothalamu
SAM osa	Osa sympato-adreno-medulární
SCFA	Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (Short Chain Fatty Acids)

1 ÚVOD

Pojmem mikrobiota souhrnně nazýváme všechny symbiotické mikroorganismy osídlující různé biotopy lidského těla (Manco et al., 2010). Jako mikrobiom pak označujeme kolektivní genom všech těchto organismů (Lepage et al., 2013). Mikrobiota osídluje všechny vnější i vnitřní povrchy lidského těla. Dle Sendera et al. (2016) je počet mikroorganismů obývajících naše tělo přibližně 10^{14} , přičemž celková váha dosahuje 0,2 kg. Počet i složení mikrobioty se však v jednotlivých částech značně liší. Rozmanitou mikrobiotou je osídlena pokožka, na jejímž povrchu se nachází řádově 10^{11} organismů. Oproti tomu žaludek osídluje řádově pouze 10^7 organismů, což je dáno zejména nízkým pH (Sender et al., 2016).

Vztahy mezi mikrobiotou a hostitelem se vyvíjely statisíce let a vedly k vytvoření složitého systému interakcí. V průběhu evoluce, například vytvořením vhodných podmínek pro růst určitého druhu, se střevní mikrobiota vyvíjela tak, aby svému hostiteli nepůsobila škodu, ale naopak přinášela užitek. V současnosti střevní mikrobiota zajišťuje pro svého hostitele řadu funkcí, přitom některé z nich není hostitel schopen vykovávat sám (Quercia et al., 2014). Tyto funkce můžeme rozdělit do tří kategorií – metabolické, trofické a obranné. Mezi metabolické funkce řadíme fermentaci nestravitelných zbytků, syntézu aminokyselin a mastných kyselin s krátkým řetězcem, produkci vitamínů aj. Trofické funkce mají vliv na proliferaci a diferenciaci buněk střevního epitelu a obranné funkce spočívají ve vytvoření bariéry před patogeny (shrnuto v Roberfroid et al., 1995). Střevní mikrobiota je tedy nezbytná pro správné fungování našeho organismu, a proto se o ní mluví jako o zapomenutém či neviditelném orgánu, který se nachází uvnitř orgánu svého hostitele (Bäckhed et al., 2005).

Kolonizace gastrointestinálního traktu dítěte začíná ještě prenatálně a aktivně pokračuje po narození, přitom řada faktorů může tento proces narušit. Z mnoha studií víme, že mozek a střevní mikrobiota spolu komunikují prostřednictvím osy mikrobiota-střevo-mozek a mohou tak vzájemně ovlivňovat svůj vývoj. Působení stresu, ať už v prenatálním období nebo v prvních letech života, které jsou klíčové pro vývoj mikrobioty i mozku dítěte, může mít negativní dopad na složení střevní mikrobioty i na formování HPA osy (de Weerth, 2017; Zhuang et al., 2019). HPA osa zahrnuje interakce mezi hypothalamem, hypofýzou a nadledvinami a je jedním z hlavních systémů regulace stresové reakce. Její dysfunkce může vést k vážným patologiím a ovlivnit fyzický i psychický stav a také naše chování (Akarachkova et al., 2018; Klaassens et al., 2009).

Hlavním cílem této práce je shrnout poznatky o vývoji střevní mikrobioty dítěte a faktorech, které mohou proces kolonizace ovlivnit. Dále popsat hlavní mechanismus stresové reakce – HPA osu – a taktéž příčiny a důsledky její dysfunkce. Dalším cílem práce je přiblížit, jakým způsobem střevní mikrobiota a mozek spolu komunikují, vzájemně se ovlivňují a jak se narušení regulace osy mikrobiota-střevo-mozek odráží na vývoji a chování dítěte. V závěru budou zmíněné možnosti, jak můžeme modulovat střevní mikrobiotu a zmírňovat tak důsledky dlouhodobého stresu a nesprávného vývoje mikrobioty i mozku v dětství.

2 SLOŽENÍ A VÝVOJ STŘEVNÍ MIKROBIOTY

Mikroorganismy osídlují všechny vnější i vnitřní povrchy lidského těla. Nejvíce početná je mikroflóra tlustého střeva, které obývá řádově 10^{14} mikroorganismů (Hillman et al., 2017) a střevní mikrobiom obsahuje téměř 10 milionů genů, což převyšuje počet genů lidského genomu více než $100\times$ (Li et al., 2014). Střevní mikrobiota dospělého člověka je tvořena bakteriemi, archei, viry a zástupci některých říší eukaryot, zejména *Protozoa* a *Fungi* (Bäckhed et al., 2005). Jednoznačně dominantní skupinou jsou bakterie. Většinu z nich můžeme zařadit do 4 hlavních skupin a to *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* a *Actinobacteria* (Huse et al., 2008). Mezi další hojně zastoupené organismy patří bakteriofágy. *Archeae* a *Fungi* tvoří jen malou část střevní mikrobioty. Z říše *Fungi* bylo v tlustém střevě detekováno 66 rodů, mezi kterými dominovaly *Saccharomyces*, *Candida* a *Cladosporium*. Nejčastějším obyvatelem z řad archeí je *Methanobrevibacter smithii*, méně častými jsou zástupci rodu *Nitrososphaera*. Zástupci těchto dvou rodů se téměř nikdy nevyskytují společně (Hoffmann et al., 2013).

2.1 Enterotypy

Arumugam et al. (2011) navrhli, že lidskou populaci můžeme rozdělit do omezeného počtu skupin podle funkce nebo složení jejich mikrobioty. Tyto skupiny – tzv. enterotypy – se liší zastoupením klíčových rodů a zcela nezávisí na faktorech jako věk, pohlaví, BMI, národnost, strava (Arumugam et al., 2011). Enterotypy se ustanovují již u dětí ve věku 9-36 měsíců (Bergström et al., 2014). Z výzkumu Arumugam et al. (2011) vyplynulo, že se v populaci objevují tři enterotypy, které se liší výskytem *Bacteroides* (dominantní v enterotypu 1), *Prevotella* (enterotyp 2) a *Ruminococcus* (charakteristický pro enterotyp 3). Skupina Lim et al. (2014) prokázali existenci pouze enterotypů 1 a 2. Z výzkumu je patrné, že výše zmíněné enterotypy mají spojitost s typem přijímané stravy. Enterotyp 2 se vyznačoval nejen dominancí *Prevotella*, ale taktéž vyšším výskytem *Lactobacillus*,

Dorea a *Coprococcus* a z hlediska funkce byl spojen se schopností získat maximální množství živin ze stravy. Tento enterotyp převládal u jedinců, jejichž strava se vyznačovala vysokým obsahem vlákniny, železa a některých vitamínů. Enterotyp 1, který se kromě vysokého počtu *Bacteroides* vyznačoval také přítomností *Catenibacterium*, byl spojen se stravou bohatou na živočišné proteiny a tuky (Lim et al., 2014). V několika dalších výzkumech (De Filippo et al., 2010; Ou et al., 2013; Wu et al., 2011) byl potvrzen výskyt většinou jen dvou enterotypů, přitom toto rozdělení opět souviselo s přijímanou stravou. Dle De Filippo et al. (2010) se navíc složení mikrobioty mění při přechodu na jiný typ stravy.

2.2 Vývoj mikrobioty

Už na konci druhého roku života se celkové složení mikrobioty dítěte velmi podobá složení mikrobioty dospělého, i když druhová diverzita je stále o něco nižší (Jakobsson et al., 2014). V průběhu dospělosti je složení střevní mikrobioty velice stabilní. K některým změnám dochází například u těhotných žen, a to zejména ve třetím trimestru, kdy pozorujeme značný nárůst kmenů *Proteobacteria* a *Actinobacteria* (Koren et al., 2012). K patologickým změnám ve složení mikrobioty dochází rovněž během různých zánětů a infekcí (shrnuto v Pakhomovskaya and Venediktova, 2018).

Další změny ve složení mikrobioty nastávají ve stáří, kdy se prokazatelně snižuje počet *Bifidobacteria* a *Bacteriodes*, zatímco počet fakultativních anaerobů je vyšší (Hopkins and Macfarlane, 2002). Ke snížení počtu druhů dochází i u enterobakterií, přičemž jejich celkový počet je značně vyšší. K opačnému efektu dochází u rodu *Bacteriodes*, kde se celkový počet snižuje, ačkoli druhová rozmanitost oproti dospělým jedincům roste. Nárůst byl zaznamenán i u rodu *Clostridium*, mezi které patří řada patogenních druhů (Hopkins and Macfarlane, 2002).

2.2.1 Fáze formování mikrobioty u dětí

Dlouhou dobu se předpokládalo, že při narození je gastrointestinální trakt (GIT) dítěte sterilní. Gosalbes et al. (2013) ve své studii navrhli, že kolonizace druhy *Enterococcus*, *Stafylococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* začíná ještě prenatálně, kdy GIT dítěte postupně osídlují organismy nacházející se v plodové vodě či placentě. Aktivní kolonizace však začíná až v momentu narození, což dokazují výrazné změny ve složení střevní mikrobioty v průběhu prvního týdne života (Moles et al., 2013). Podle autorů Cooperstock a Zedd (1983) můžeme tento proces rozdělit do 4 fází, které jsou úzce spojeny s typem přijímané stravy:

1. fáze začíná narozením a trvá maximálně do konce 2. týdne. Jako úplně první GIT dítěte osídlují *Escherichia coli* a streptokoky. Během prvního týdne života také dochází k prudkému nárůstu obligátně anaerobních bakterií z rodů *Bacteroides*, *Bifidobacterium* a *Clostridium*.

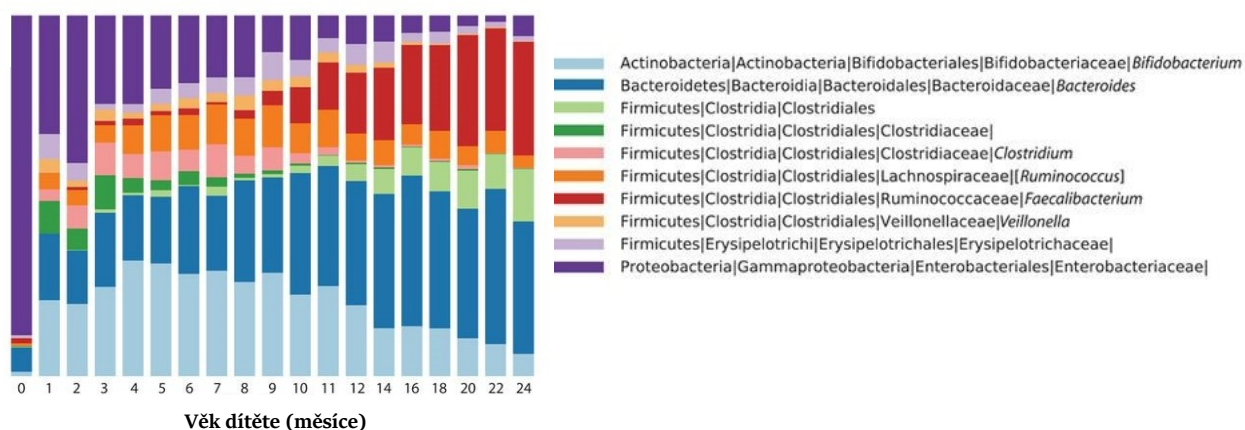
2. fáze odpovídá době, kdy je dítě vyživováno výhradně mateřským mlékem či umělou výživou. V této fázi pokračuje růst počtu obligátně anaerobních bakterií, které začínají dominovat.

3. fáze začíná zavedením příkrmů a trvá do definitivního ukončení laktace. Tato fáze je charakteristická postupným nárůstem *Bacterioides* a anaerobních grampozitivních koků jako *Peptococcus* a *Peptostreptococcus*.

Tento nárůst nepatrně pokračuje i ve **4. fázi**, která se vyznačuje především stabilizací mikrobioty (Cooperstock and Zedd, 1983; Stark and Lee, 1982).

Bäckhed et al. (2015) poukázali na to, že dokud je dítě alespoň částečně kojeno, v jeho mikrobiotě stále převládají *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Megasphaera* a *Veillonella*. Až při definitivním ukončení kojení dochází k prudkému nárůstu *Bacteroides*, *Bilophila*, *Roseburia*, *Clostridium* a *Anaerostipes*, charakteristických pro mikrobiotu dospělého (Bäckhed et al., 2015).

Bokulich et al. (2016) rozdělují vývoj mikrobioty dítěte pouze na tři fáze. Posloupnost kolonizace je znázorněna na obrázku 1. V první fázi (0-1 měsíc života) ve střevní mikrobiotě převládají fakultativní anaerobové jako enterobakterie, které jsou ve druhé fázi (1-24 měsíců) postupně nahrazovány *Bifidobacterium*, *Bacteroides* a *Clostridium*. Po zavedení příkrmů jsou i tyto skupiny vytěsňovány, a to skupinou *Firmicutes*, především řádem *Clostridiales*. Ve třetí fázi (24+ měsíců) dochází už jen ke stabilizaci (Bokulich et al., 2016).



Obrázek č. 1 Posloupnost kolonizace GIT dítěte a změny poměru ve složení střevní mikrobioty během prvních dvou let života. Převzato z (Bokulich et al., 2016)

Stewart et al. (2018) taktéž definovali tři fáze – vývojovou, přechodnou a stabilní. Výzkumu se však účastnili děti až od tří měsíců věku, a tudíž ta nejranější fáze vývoje nemohla být do tohoto modelu zahrnuta.

2.3 Faktory ovlivňující vývoj mikrobioty dítěte

Vývoj střevní mikrobioty v prvních dvou až třech letech života je složitý proces, který je ovlivněn řadou faktorů. Největší podíl na vývoji má bezpochyby způsob porodu, laktace a užívání antibiotik v prvních týdnech či měsících (Penders et al., 2006). Mezi méně podstatné faktory patří gestační věk a délka hospitalizace (Penders et al., 2006), nadváha matky či její nadměrný přírůstek hmotnosti v těhotenství (Collado et al., 2008) nebo geografický původ (Fallani et al., 2010). Avšak na formování mikrobioty dítěte se mohou podílet i na první pohled nevýznamné faktory, jako je přítomnost starších sourozenců či domácích mazlíčků ve společné domácnosti (Stewart et al., 2018).

2.3.1 Způsob porodu a gestační věk

V posledních desetiletích došlo k prudkému nárůstu podílu císařských řezů. K tomu přispělo snížení rizikovosti operace, vyšší počet indikací (mimo jiné zvýšením podílu rodiček nad 35 let) a také praktikování císařských řezů „na přání“. V roce 2004 procento všech provedených císařských řezů v evropských zemích až na pár výjimek nepřevyšovalo 25 %, medián byl 20,5 %. V roce 2010 medián stoupl na hodnotu 27 %, přitom celková hodnota v některých zemích převyšovala 40 % (Euro-peristat Project, 2013, 2018; podrobněji viz kapitola 2.3.4).

Při přirozeném porodu se vaginální mikrobiota matky vertikálně předává novorozenci, proto je složení u dítěte z velké části podobné složení u matky. Další mikroorganismy se do GIT dítěte dostávají z okolního prostředí či jiných částí těla. U novorozenců dominují taxony *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* a *Escherichia* (Bäckhed et al., 2015). U porodů císařským řezem dítě jako první přichází do kontaktu s mikrobiotou pokožky a okolního prostředí, a proto u něj v prvních dnech převládají druhy jako *Staphylococcus spp.* (Dominguez-Bello et al., 2010). U dětí narozených přirozeným porodem docházelo k většímu výskytu *E. Coli* a taktéž rodů *Bacteriodes* a *Bifidobacteria*. Naopak kolonizace *Clostridium difficile* byla podstatně nižší ve srovnání s dětmi narozených císařským řezem (Penders et al., 2006). U dětí narozených sekci začíná kolonizace rodem *Bacteriodes* se zpožděním několik měsíců až 1 rok a druhová diverzita i jejich celkový počet jsou značně nižší než u dětí stejného věku narozených přirozeně. Opožděná je taktéž kolonizace rody *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, zejména pokud je dítěti podávána umělá výživa (viz obr. 2). Kvůli

Přirozený porod

Císařský řez

Materské mléko

Umělá výživa

Věk dítěte (měsíce)

Věk dítěte (měsíce)

- Actinobacteria|Actinobacteria|Bifidobacteriales|Bifidobacteriaceae|*Bifidobacterium*
- Bacteroidetes|Bacteroidia|Bacteroidales|Bacteroidaceae|*Bacteroides*
- Firmicutes|Clostridia|Clostridiales
- Firmicutes|Clostridia|Clostridiales|Clostridiaceae|
- Firmicutes|Clostridia|Clostridiales|Clostridiaceae|*Clostridium*
- Firmicutes|Clostridia|Clostridiales|Lachnospiraceae|*[Ruminococcus]*
- Firmicutes|Clostridia|Clostridiales|Ruminococcaceae|*Faecalibacterium*
- Firmicutes|Clostridia|Clostridiales|Veillonellaceae|*Veillonella*
- Firmicutes|Erysipelotrichi|Erysipelotrichales|Erysipelotrichaceae|
- Proteobacteria|Gammaproteobacteria|Enterobacteriales|Enterobacteriaceae|

Obecně můžeme říct, že opožděná kolonizace rodem *Bacteriodes*, typická pro děti narozené císařským řezem, způsobuje nižší celkovou druhovou různorodost střevní mikrobioty (Jakobsson et al., 2014). A ačkoli v době narození vykazují děti narozené sekci vyšší fylogenetickou různorodost mikrobioty, už během prvního měsíce dochází k výraznému snížení, které přetrvává až do tří let. Nejvýraznější rozdíl je vidět od 8. měsíce věku dítěte (Bokulich et al., 2016; Yassour et al., 2016).

2.3.2 Laktace

6

Mikrobiota dětí krmených umělou výživou se vyznačovala mnohem větší druhovou různorodostí (viz obr. 2). V jejich střevní mikrobiotě sice také dominoval rod *Bifidobacteria*, ale jeho podíl byl nižší než u dětí vyživovaných mateřským mlékem (Mariat et al., 2009). Naopak počet *Bacteriodes*, *Lactobacillus* a *Clostridium coccoides* byl znatelně vyšší (Fallani et al., 2010).

Některé studie neprokázaly rozdíl v počtu *Bifidobacteria* mezi kojenými dětmi a dětmi krmenými umělou výživou. To může být dáno tím, že do složení umělé výživy řada výrobců v posledních letech zařadila probiotika (Fallani et al., 2010), neboť u dětí výlučně kojených byl znatelně vyšší počet právě takových druhů, které se jako probiotika využívají (Bäckhed et al., 2015).

2.3.3 Užívání antibiotik

Nasazení antibiotik ihned po narození způsobuje nižší diverzitu mikrobioty v prvních týdnech, pomalejší vývoj a menší stabilitu (Tanaka et al., 2009). Zejména kolonizace bifidobakteriemi je značně zpomalena. Oproti tomu u rodů *Enterococcus* a *Enterobacteria* pozorujeme rychlý nárůst. Počet enterokoků se zvyšuje jen po dobu užívání antibiotik, jako přímý důsledek jejich nasazení. Zatímco nárůst enterobakterií začíná později a trvá až po dobu dvou měsíců od terapie. To je především spojeno s oslabením bifidobakterií (Tanaka et al., 2009). Při nasazení antibiotik během prvního měsíce života je značně zasažen také vývoj *Bacteriodes* (Penders et al., 2006). Ke snížení počtu *Bacteriodes* taktéž dochází v důsledku užívání antibiotik matkou v době před porodem nebo v době kojení (Fallani et al., 2010).

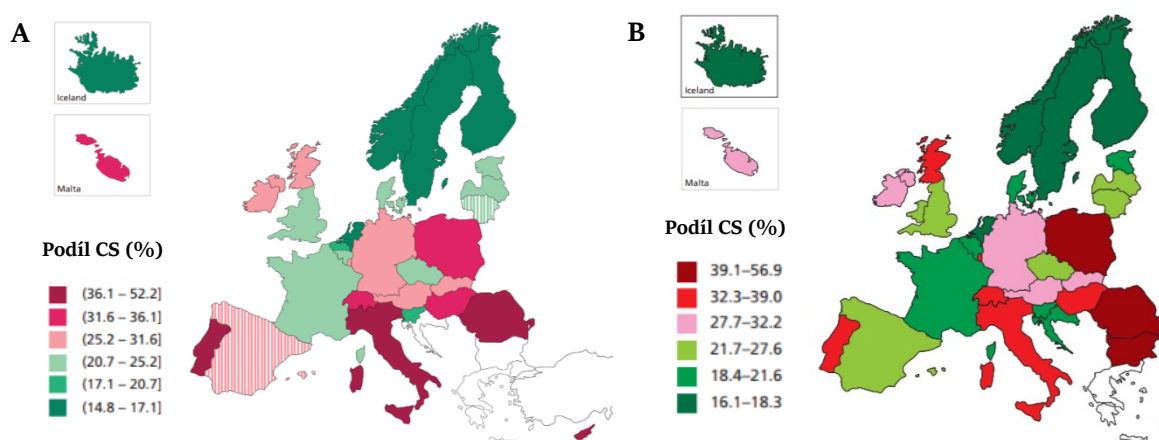
2.3.4 Geografický původ

Organismus děti z rozvojových zemí už od narození přichází do styku s bakteriemi mnohem více. Porody často probíhají doma v nesterilním prostředí, stejně tak zdravotnická zařízení nemají takové hygienické standardy jako nemocnice ve vyspělých zemích (Fallani et al., 2010), kde došlo v posledních desetiletích k výraznému zlepšení hygienických podmínek.

Rozdíly ve složení mikrobioty mezi rozvojovými a vyspělými zeměmi jsou také úzce spjaté s typem stravy. V zemích, kde převažuje strava s nízkým obsahem tuků a živočišných proteinů se mikrobiota vyvíjela tak, aby obyvatelé dostávali co nejvyšší energetický výtěžek ze stravy a zároveň je chránila před infekcemi (De Filippo et al., 2010). Mikrobiota takových dětí je více různorodá, obsahuje vyšší podíl *Bacteroides* a *Actinobacteria*, a naopak méně *Enterobacteria* než evropské děti. Mikrobiota dětí z vyspělých společností obsahuje více *Firmicutes* a *Proteobacteria*. Vyšší podíl *Firmicutes* je spojený právě s vysokokalorickou stravou tzv. západního typu (De Filippo et al., 2010).

Další geografické rozdíly jsou dány četností provedených císařských řezů, neboť způsob porodu patří mezi hlavní faktory ovlivňující vývoj střevní mikrobioty (viz kapitola 2.3.1). Srovnat údaje v celém světě nelze, neboť údaje z výzkumů u jednotlivých zemí pochází z různých let. Obecně ale můžeme říct, že na konci minulého století podíl císařských řezů ve většině zemí nepřekračoval 20 %. V posledních 10 letech se tento podíl již pohyboval okolo 42 % v zemích Latinské Ameriky (2014), USA 36,5 % (2009), Tanzanie 49 % (2011), Egypt 46 % (2015), Turecko 51 % (2014), Japonsko 37,3 % (2013), Austrálie 33,6 % (2010). Přitom v řadě zemí, zejména Jižní Ameriky, Afriky a blízkého východu, byly značné rozdíly mezi porody ve státních a soukromých klinikách, ve kterých se často provádí tzv. císařské řezy „na přání“ (shrnuto v Jafarzadeh et al., 2019).

Značné rozdíly existují i v rámci evropských zemí (viz Obrázek č. 3). Srovnání je možné díky projektu „Euro-peristat“, který shromažďuje údaje o stavu matky i novorozence z jednotlivých evropských zemí. Dle posledního reportu z roku 2015 je v severských zemích a ve Francii podíl císařských řezů menší než 20 %, zatímco v Bulharsku, Polsku a Rumunsku překročil hodnotu 40 %, na Kypru se vyšplhal dokonce na hodnotu 56,9 % (Euro-peristat Project, 2018).



Obrázek č. 3 Podíl CS v Evropě v letech 2010 (A) a 2015 (B). Upraveno podle (Euro-peristat Project, 2013, 2018)

Fallani et al. (2010) poukázali na zajímavou souvislost složení mikrobioty a geografického původu. Z jejich výzkumu je patrné, že děti severských mají zemí vyšší podíl bifidobakterií. Naopak k jihu se složení mění ve prospěch *Bacteroides*, *Enterobacteria*, *Lactobacilli* a zvyšuje se také celková diverzita (Fallani et al., 2010). To může být spojeno s délkou laktace, která je u těchto národů zpravidla delší nebo právě také s mnohem nižším podílem císařských řezů.

3 STRES

Definice stresu se v minulosti často měnila, a i dnes se v různých oborech liší. Obecně je stres vnímán jako fyziologická odpověď organismu na potenciálně nebezpečné podněty nebo jako stav organismu, při kterém je ohrožena homeostáza (Pacák and Palkovits, 2001). Systémy udržujícími homeostázu se zabýval již Walter Cannon, pojem stres však definoval až Hans Selye (1936), a to jako nespecifickou odpověď organismu na jakékoliv zátěžové vlivy. Dále také rozlišil pojmy „eustres“ a „distres“. Eustres definoval jako příjemný nebo zdraví prospěšný stimul, který nás motivuje podávat lepší výkon. Distresem nazval v podstatě to, co si dnes pod pojmem stres představí laická veřejnost, a tedy něco nepříjemného či dokonce zdraví škodlivého (Selye, 1976).

McEwen (1997) definoval v souvislosti s koncepcí stresu tři další pojmy – alostáza, alostatická zátěž a alostatické přetížení. Termín alostáza označuje proces udržování homeostázy prostřednictvím změny. Alostatická zátěž označuje, jakým způsobem by měl organismus pracovat, aby byl schopen dosáhnout alostázy (například jak zabezpečit dostatek energie). Alostatické přetížení, nebo-li stadium vyčerpání, je stav organismu, při kterém spotřeba energie převyšuje množství, které má organismus k dispozici, a může vést k závažným patologickým změnám (McEwen, 1997; McEwen and Wingfield, 2003).

3.1 Stresová reakce

Hans Selye (1936) předložil teorii, že různé podněty, jako například působení chladu, nepřiměřená fyzická zátěž nebo intoxikace léčivými či jinými chemickými látkami, vyvolávají odpověď s charakteristickým průběhem. Tuto nespecifickou reakci nazval jako generalizovaný adaptační syndrom a její průběh rozdělil do tří fází:

- První fáze – poplachová – je bezprostřední reakcí na podnět. Začíná se projevovat nejpozději 6–48 hodin od začátku jeho působení a je charakteristická produkcí katecholaminů.
- Ve druhé fázi se spouští obranné mechanismy. V této fázi se produkují zejména glukokortikoidy. Kvůli mobilizaci energie pro napravení homeostázy dochází k minimalizaci „postradatelných procesů“, tj. zastavení růstů, atrofii gonád, zastavení sekrece mléka u kojících žen apod. Postupem času dochází k adaptaci a na konci 2. fáze je patrná normalizace většiny funkcí organismu.
- Třetí fáze je vyčerpání, která nastává, pokud stres přetrvává po delší dobu (obvykle od 1 do 3 měsíců). Tělo vyčerpá své energetické rezervy a obranné mechanismy přestávají být schopny dále pracovat (Selye, 1936).

Podle Selye (1936, 1973) je průběh generalizovaného adaptačního syndromu vždy stejný a nezávisí na povaze stresoru, tj. podnětu, který je schopen stresovou reakci vyvolat. Pacak et al. (1998) se naopak domnívali, že neexistuje jeden univerzální adaptační syndrom. Dle jejich výzkumu můžeme stresory podle jejich povahy rozdělit do několika kategorií, přičemž různé kategorie aktivují odlišné fyziologické mechanismy. Rozdělení stresorů se podle různých autorů liší. Dle Dayas et al. (2001) mozek dokáže rozlišit přinejmenším dvě kategorie podnětů – fyzické stresory (např. poranění, infekce, hypoglykemie) a stresory nazývané jako psychické či psychosociální, mezi které řadíme sociální konflikty, nespokojení vlastních potřeb, nejistotu, strach aj. (Armario et al., 2012; Dayas et al., 2001).

Kromě povahy stresoru se stresová reakce dále odvíjí od jeho intenzity a doby působení (Pacak et al., 1998), předchozích zkušeností organismu (Joëls and Baram, 2009), genetických predispozic či charakteru osobnosti (Korte et al., 2005).

3.2 Fyziologické mechanismy stresové reakce

Působení stresoru vyvolává fyziologické a behaviorální změny (Armario et al., 2012) a může být vážnou hrozbou pro náš organismus, pokud nedojde k aktivaci obranných mechanismů (Selye, 1950). Po rozpoznání stresoru se organismus snaží účinky stresu odstranit nebo přinejmenším co nejvíce minimalizovat. K tomu jsou využívány dva klíčové fyziologické mechanismy - sympato-adreno-medulární (SAM) osa a hypotalamo-pituitárně-adrenální (HPA) osa (Pacak et al., 1998).

Sympato-adreno-medulární (SAM) osa je řízena sympatikem autonomního nervového systému (Boonstra, 2004). Signály, které jsou vyvolány zejména fyzickými stresory (např. bolest), jsou zachycovány neurony mozkového kmene, které následně aktivují pregangliové sympatické neurony v páteřní míše (Ulrich-Lai and Herman, 2009). To spouští reakci sympatického nervového systému, který podněcuje dřeň nadledvin k produkci katecholaminů (Boonstra, 2004). Aby se předešlo přehnané reakci, je zároveň se sympatickým nervovým systémem aktivován i parasympatický nervový systém (Joëls et al., 2012). SAM osa je velice rychlá, ke spuštění adaptivních mechanismů dochází v řádu několika vteřin a stejně tak rychle reakce odeznívá (Ulrich-Lai and Herman, 2009). Kromě přímého efektu SAM osy spojeného s jejím působením na konkrétní orgány, napomáhá adaptaci také nepřímo zvýšením soustředění (Valentino and Van Bockstaele, 2008).

SAM osa zabezpečuje mobilizaci energie a přerozdělení především mezi buňky nervového a imunitního systému a také svalové soustavy. Dále dochází ke zvýšení tepové frekvence a síly stahů srdce, vazokonstrikci cév a zvýšení krevního tlaku. Tyto adaptace jsou spojeny s přípravou organismu na reakci „bojů nebo úteč“ (Ulrich-Lai and Herman, 2009).

HPA osa je ve srovnání s autonomní nervovou soustavou o něco pomalejší. Reakce nastává v řádech minut, ale její účinky mají z hlediska trvání dlouhodobější charakter (Skarlandtová et al., 2010). Podrobnému popisu a fungování HPA osy se bude věnovat následující samostatná kapitola.

4 HPA OSA

Hypotalamo-pituitárně-adrenální (HPA) osa je neuroendokrinní systém, zahrnující všechny interakce mezi hypotalamem, hypofýzou a nadledvinami. HPA osa je navíc spojena s některými dalšími mozkovými oblastmi, především limbického systému, jako je hippokampus, amygdala a prefrontální kůra (PFC) (Ulrich-Lai and Herman, 2009).

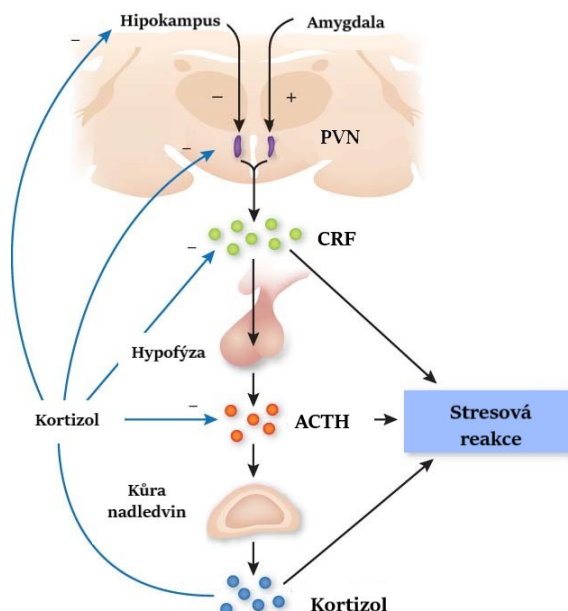
HPA osa je jedním z hlavních systémů regulace stresové reakce (Pacak et al., 1998). Ne všechny stresory však vyvolávají stresovou reakci. V dětství, kdy se mozkové struktury ještě vyvíjejí, je reakce HPA osy vůči přiměřeným stresorům nižší než v dospělosti (Gunnar et al., 2009). Stresovou reakci vyvolávají pouze silné stresory, které mohou zasahovat i do vývoje mozku (O'Mahony et al., 2017). Také pozorujeme značné rozdíly v intenzitě odpovědi u různých jedinců. Tyto rozdíly jsou způsobeny faktory prostředí (Weinstock, 2008) a individuálními odlišnostmi jedince, jako jsou genetické předpoklady nebo temperament (Korte et al., 2005).

4.1 Aktivace a regulace HPA osy

HPA osa má dva různé spouštěcí mechanismy. Signály zachycované mozkovým kmenem a aktivující SAM osu se mohou přenášet na paraventriculární jádro hypotalamu (PVN) a tím následně aktivovat i HPA osu (viz obrázek 4) (Ulrich-Lai and Herman, 2009). V případě, že SAM osa aktivovaná nebyla, může být HPA osa aktivovaná také signály z mozkové kůry, které zachycuje přímo ze smyslových drah (Skarlandtová et al., 2010).

Hlavní struktura odpovědná za aktivaci HPA osy je paraventriculární jádro hypotalamu, ve kterém následkem působení signálů dochází k produkci kortikoliberinu (CRF – corticotropin-releasing factor) a arginin-vasopresinu. CRF je transportován k přednímu laloku hypofýzy, kterou stimuluje k sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH). ACTH je vyplaven do krve, kterou se

přenáší až ke kůře nadledvin a stimuluje ji k produkci kortizolu (Korte et al., 2005). Glukokortikoidy společně s katecholaminy, produkovánými SAM osou, umožňují změny v energetickém metabolismu. Dochází tak k mobilizaci energie a její následné přerozdělení mezi struktury, které se aktivně podílejí na obnovení homeostázy (Meaney et al., 1996), naopak postradatelné procesy jako jsou růst nebo reprodukce jsou dočasně inhibovány (Orchinik, 1998).



Obrázek č. 4 Schéma aktivace HPA osy a možnosti její regulace. Upraveno podle (Hyman, 2009)

Jak je vidět na obrázku 4, HPA osa je částečně regulována pomocí negativní zpětné vazby. Hlavní roli v regulaci hrají glukokortikoidy, které působí na PVN a potlačují produkci CRF a ACTH (Joëls et al., 2012). Kortizol působí zejména na aktivitu neuronů, které ovlivňují expresi mineralokortikoidních (MR) a glukokortikoidních (GR) receptorů (de Kloet et al., 2005). MR se v mozku vyskytují pouze v určitých oblastech (zejména v oblasti laterálního septa a hipokampu), zatímco GR jsou rozptýleny po celém mozku. Ve větším počtu se vyskytují například v oblastech laterálního septa, hipokampu (zejména v části *gyrus dentatus*), centrálním jádru amygdaly a PVN. Na druhou stranu GR mají 5-10× nižší afinitu ke kortikosteroidům než MR a jsou tedy aktivovány pouze za vysoké koncentrace kortikosteroidů (Reul and De Kloet, 1986). Ke zvýšení hladiny kortizolu dochází nejen během stresové reakce, ale i vlivem cirkadiálního rytmu. Nejvyšší koncentrace kortizolu v krvi je těsně před probuzením a nejnižší je ve spánku (Droste et al., 2008).

Úkolem GR je inhibování stresové reakce a mobilizace energie, zatímco MR nervovou aktivitu zesilují (Joëls et al., 2012). K regulaci využívají rychlou a „opožděnou zpětnou vazbu“. Rychlá zpětná vazba je zprostředkována negenomickými mechanismy a nastává při působení glukokortikoidů kratším než 15 minut (Evanson et al., 2010). Oproti tomu „opožděná zpětná vazba“ je důsledkem

genomických modifikací (Ulrich-Lai and Herman, 2009). Po navázání kortizolu na GR nebo MR se receptor přemístí z cytoplazmy do jádra, kde je schopen regulovat transkripci neuropeptidů, takových jako CRF a arginin -vazopresin (Jauregui-Huerta et al., 2010; de Kloet et al., 2005).

4.1.1 Limbické struktury

Limbické struktury, mezi které řadíme hipokampus, amygdalu a prefrontální kůru (PFC), jsou propojeny s HPA i SAM osou a mají vliv na jejich aktivaci či inhibici (Ulrich-Lai and Herman, 2009), zejména při odpovědi na psychosociální stresory nebo při reakcích, kdy se uplatňuje předchozí zkušenost organismu (Herman et al., 2003).

Hipokampus je část mozku zodpovědná za uchovávání paměťových stop a regulace emocí. (Kirby et al., 2013). Hipokampus se účastní negativní zpětné vazby (Herman et al., 1989) a má vliv na inhibici HPA osy. Stimulací hipokampu dochází ke snížení sekrece glukokortikoidů (Droste et al., 2008) a inhibici činnosti kardiovaskulární soustavy (Ruit and Neafsey, 1988).

Mediální PFC také hraje svou roli v regulaci HPA osy. Prelimbická mediální PFC inhibuje odpověď HPA osy na psychosociální stresory. Oproti tomu stimulace infralimbické oblasti PFC odpověď HPA osy i autonomního nervového systému zesiluje (Herman et al., 2003; Radley et al., 2006). Mediální prefrontální kůra je propojena s PVN hypotalamu a amygdalou, které se také účastní regulace HPA osy (McDonald et al., 1996). Na rozdíl od hipokampu a PFC stimulace amygdaly vede k zvýšené sekreci ACTH a způsobuje aktivaci HPA osy (Herman et al., 2003).

4.2 Role HPA osy a důsledky její dysfunkce u dětí

Ne každý prožívaný stres je pro dítě škodlivý. Adekvátní stres podněcuje správný vývoj mozkových struktur a větší odolnost vůči stresu v dospělosti. Nepřiměřený či dlouhodobý stres však trvale ovlivňuje funkci HPA osy a může vést k vážným patologiím (Klaassens et al., 2009). Chronický stres může způsobit morfologické změny mozkových struktur (Vyas et al., 2002), změny v expresi genů spojených s regulací HPA osy, ovlivňuje citlivost neuronů ke stresorům a tím může trvale ovlivnit následné stresové reakce (Joëls and Baram, 2009). Dysfunkce HPA osy poté působí na fyzický i psychický zdravotní stav (Taylor et al., 2011), imunitu (Miller et al., 2002), růst, paměť a učení (Luine et al., 1994), vnímání a prožívání emocí (Vyas et al., 2002) aj.

4.2.1 Dysfunkce HPA-osy

Dysfunkce HPA osy se projevuje narušením cirkadiálních hladin kortizolu v krvi (Heim et al., 2000a) a zvýšenou nebo naopak oslabenou reakcí na stresor (Taylor et al., 2011). Zda dojde k hyperfunkci či hypofunkci záleží na typu a závažnosti způsobeného traumatu a věku dítěte (Strüber et al., 2014). Pozměněná reakce na stres u těchto dětí přetrvává i v dospělosti (Ladd et al., 2004).

Hyperaktivita HPA osy je spojena s vysokými koncentracemi kortizolu při stresové reakci i ve stavu homeostázy. Při hyperaktivitě nedochází k postupnému snižování hladiny kortizolu v průběhu dne. Při probuzení je hladina poměrně nízká a během dne se naopak zvyšuje. U takových jedinců pak pozorujeme zvýšenou reakci i v případě slabého stresu (Heim et al., 2000a) a narušení obnovy hladin hormonů po ukončení působení stresoru (Taylor et al., 2011).

V důsledku časté aktivace HPA osy a přivykání k chronickému působení stresu se může počáteční hyperaktivita postupem času měnit na sníženou aktivaci, HPA osy, neboli hypoaktivitu (Fisher et al., 2006). Hypoaktivita je spojená s neobvykle nízkými hladinami kortizolu ve stavu homeostázy a s oslabenou odpovědí HPA osy na stresor (Taylor et al., 2011). Po každé stresové reakci taktéž existuje doba, po kterou není HPA osa citlivá k dalším slabším stresorům, a při chronickém stresu se tato doba prodlužuje (Young et al., 2004).

V důsledku hyperaktivity HPA osy a deficitu mozkového neurotrofického faktoru (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) se zvyšuje riziko pocitů úzkosti a depresí ať už v dětství nebo později v dospělosti (Boyle et al., 2005; Wittchen et al., 2000). Úzkost se začíná projevovat mezi 3-5 rokem života a je spojena s poruchou sociální adaptace, poruchami chování, poruchami spánku, zhoršením kognitivních schopností aj. (Akarachkova et al., 2018). Pro takové děti je mnohem těžší kontrolovat svůj hněv (Anda et al., 2006) a navazovat přátelství (Taylor et al., 2011). Některé děti se kontaktu s vrstevníky zcela vyhýbají, a naopak častěji vyžadují podporu a pochopení dospělých. Porucha sociální integrace často přetrvává i v dospělosti (Akarachkova et al., 2018; Taylor et al., 2011). Snížená odpověď HPA osy zase může vést k bezohlednému, necitelnému až agresivnímu chování (Látalová, 2013). Dysfunkce HPA osy je také spojena s vážnými psychickými poruchami jako jsou hraniční porucha osobnosti (Drews et al., 2019), posttraumatická stresová porucha (Pervanidou, 2008), velká depresivní porucha (Lamers et al., 2013), poruchy autistického spektra (Sharpely et al., 2016), schizofrenie (Bradley and Dinan, 2010) aj.

Hyperaktivita HPA osy může vést také k vyššímu riziku výskytu rezistence k insulinu v dospělosti (Yokoyama et al., 2015), onemocnění kardiovaskulární soustavy (Wittbrodt et al., 2019) nebo dokonce k předčasnému úmrtí (Brown et al., 2009). Naopak hypoaktivita HPA osy zvyšuje

pravděpodobnost výskytu autoimunitních onemocnění (Dube et al., 2009), narušení schopnosti sebekontroly (Wesarg et al., 2020), syndromu chronické bolesti a chronické únavy a taky alergií a astmatu (Heim et al., 2000b).

HPA osa také hraje roli v neuroimunomodulaci a pozměněná regulace HPA osy může zapříčinit narušení funkce imunitního systému. Glukokortikoidy hrají zásadní roli v ukončení zánětlivé reakce, ke které dochází během stresu. Při dlouhodobém působení dochází ke snížení citlivosti imunitního systému ke glukokortikoidům (Miller et al., 2002). Tito jedinci jsou pak více zranitelní při různých nemocech, které provází zánět (Miller et al., 2005).

4.2.2 Morfologické změny mozkových struktur

Působení adekvátního akutního stresoru na hipokampus vyvolává zvýšení neurogeneze a zlepšení kognitivních funkcí (Kirby et al., 2013). Pokud je však stresor nepřiměřený nebo je HPA osa aktivována po dlouhou dobu, může dojít ke snížení exprese BDNF, což způsobuje snížení neurogeneze, poškození dendritů neuronů (McLaughlin et al., 2007; Vyas et al., 2002) a atrofii hipokampu (Murakami et al., 2005). Poškození hipokampu dále vede ke snížení exprese glukokortikoidních receptorů, jejichž nedostatek pak způsobuje zvýšenou sekreci glukokortikoidů (Boyle et al., 2005; Ulrich-Lai and Herman, 2009). Vysoké koncentrace glukokortikoidů pak způsobují snížení proliferace a diferenciace nových neuronů (Wong and Herbert, 2004) a negativně je ovlivněna také paměť (Kirby et al., 2013).

V amygdale působením chronického stresu také dochází k morfologickým změnám dendritů neuronů, jako je jejich rozvětvení (Vyas et al., 2002) či růst dendritických trnů, přičemž tyto změny jsou nevratné (Roozendaal et al., 2009). Postupná ztráta kontroly inhibice hipokampu a excitace amygdaly vede k potlačení regulace negativní zpětné vazby, dysfunkci HPA osy (Boyle et al., 2005; Vyas et al., 2002) a neobvykle nízké či vysoké produkci kortizolu (Braquehais et al., 2012).

4.2.3 Působení stresu v prenatálním období

Stres v těhotenství způsobuje vyšší hladiny kortizolu a CRF v krvi matky, které se přes placentu předávají i dítěti a působí na jeho vyvíjející se mozek (Weinstock, 2008). Tomuto procesu se také říká programování plodu a jeho efekty se přenáší nejen na dítě, ale i do dalších generací (Matthews and Phillips, 2012; Seckl, 2007). Vysoké hladiny kortizolu ovlivňují zejména proliferaci, migraci a diferenciaci neuronů. Stres také působí na MR a GR v mozku a tím ovlivňuje zpětnovazebnou regulaci stresové reakce. To všechno vede k poškození limbických struktur a

hyperaktivitě HPA osy po narození (Weinstock, 2008; Zhu et al., 2014), jejichž následkem jsou poruchy chování, nižší intelekt (Brouwers et al., 2001), problémy s rozvojem řeči (Laplante et al., 2004) nebo poruchy pozornosti a učení (Kofman, 2002). Stres na začátku a na konci těhotenství zasahuje do vývoje jiných mozkových struktur. Stres v druhém trimestru způsobuje poruchu kognitivních funkcí (Van den Bergh and Marcoen, 2004), zatímco stres na konci těhotenství je spojen s emocionálními problémy (O'Connor et al., 2002).

Vysoké hladiny kortizolu dále způsobují zúžení cév placenty, a tedy i nižší přístup živin, což se také odráží na vývoji dítěte (O'Connor et al., 2002). Působení stresu v prenatálním období je také spojeno s předčasným porodem a nižší porodní váhou (Dunkel Schetter and Tanner, 2012).

4.2.4 Působení stresu v postnatálním období

Působení stresu v dětství na mozkové struktury (hippokampus, prefrontální kortex, amygdala) může mít vážné následky, neboť tyto struktury se ještě vyvíjejí. Do dvou let je nejcitlivější oblastí hipokampus, do dvaceti let amygdala (Giedd et al., 1996).

Změny v regulaci stresových mechanismů ovlivňují další vývoj dítěte (McLaughlin et al., 2015). Většina událostí, které dítěti způsobují silný stres, souvisí se vztahem rodičů k dítěti. Velice vážné následky, zejména v prvních letech života, může zanechat nedostatečná péče (Kaufman et al., 1997), úmrtí nebo odloučení od rodiče (Agid et al., 1999) a pobyt v ústavních zařízeních (Lupien et al., 2009). Matka či jiná blízká pečující osoba totiž funguje jako regulátor stresu dítěte a chrání jej před škodlivými vlivy. V případě, že taková osoba není přítomna, může dojít k poškození regulace HPA osy. U dětí, u kterých později došlo k obnovení vztahu s pečující osobou, například byly předány do náhradní péče, došlo po několika měsících také ke zlepšení funkce HPA osy (Fisher et al., 2006).

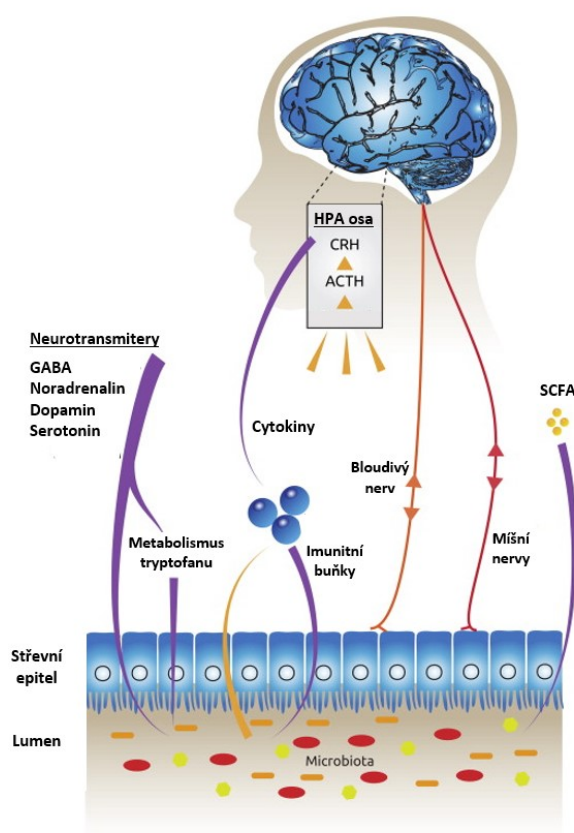
Podobný efekt jako péče nedostatečná má také přehnaná péče rodičů (Mariani et al., 2010) nebo příliš vysoká očekávání od svých dětí (Muñoz-Hoyos et al., 2011). I na první pohled mírné nepohody v rodině mohou přivést k narušení regulace HPA osy (Taylor et al., 2011). Vážné stopy na dítěti zanechává též psychické nebo fyzické týrání (Kaufman et al., 1997) a sexuální násilí (Heim et al., 2000a). Svou roli také hrají vysoké nároky na děti ve škole a šikana (Bruce et al., 2009).

Působení silného stresu v dětství, který vzniká při fyzickém či psychickém týrání, v důsledku traumat, může mít negativní dopad na fyziologické mechanismy regulace stresu a poté na fyzické i psychické zdraví jedince. Dlouhodobé působení stresu a neustálá potřeba adaptace vede k tomu, že regulační systémy přestávají efektivně pracovat. Přitom následky dysfunkce se mohou projevit mnohem později v dospělosti nebo dokonce až ve stáří (Taylor et al., 2011).

V důsledku aktivace HPA osy dochází ke zvýšení produkce kortizolu. Vysoká hladina kortizolu v krvi má negativní vliv na kognitivní funkce a zejména paměť, neboť vede k degenerativním změnám mozkových struktur jako hipokampus nebo amygdala (Vyas et al., 2002). Amygdala je spojena s ukládáním paměťových stop během vysoce emocionálních situací a stresu (Roozendaal et al., 2009). Hipokampus je důležitý pro utváření paměťové stopy a její prostorové a časové zařazení. Bez tohoto zařazení dochází k přehnané emocionální a stresové reakci i v situacích, které nepředstavují reálné ohrožení (Lečbych, 2016).

5 KOMUNIKAČNÍ KANÁLY MEZI MOZKEM A MIKROBIOTOU

Vývoj mozku i střevní mikrobioty začíná ještě prenatálně a pokračuje po narození dítěte. Pro vývoj obou těchto systémů jsou klíčové první dva roky života. Shodná kritická perioda umožňuje, aby mozek a mikrobiota mohly svůj vývoj vzájemně ovlivňovat (Netrebenko, 2015; O'Mahony et al., 2017). Komunikace mozku a střevní mikrobioty probíhá prostřednictvím obousměrného komunikačního kanálu - osy mikrobiota-střevo-mozek (Montiel-Castro et al., 2013).



Obrázek č. 5 Komunikační cesty mezi mozkem a mikrobiotou. Upraveno podle (Dinan et al., 2015)

Jak je vidět na obrázku 5, tento kanál zahrnuje centrální nervovou soustavu (CNS), neuroendokrinní a imunitní soustavu, sympatické a parasympatické nervy a také enterickou nervovou soustavu (ENS). Komunikace se rovněž účastní různé signální molekuly, mezi které patří neuropeptidy, hormony (kortizol), mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA – short chain fatty acids) a cytokiny (Cryan and O'Mahony, 2011).

Vysoké hladiny kortizolu v krvi mohou ovlivnit aktivitu HPA osy a vývoj CNS nejen přímo, ale i nepřímo prostřednictvím modulace složení a funkce střevní mikrobioty (Beijers et al., 2014). Narušení funkce HPA osy působí na složení mikrobioty a destabilizace střevní mikrobioty může naopak ovlivnit vývoj CNS včetně HPA osy například prostřednictvím regulace synaptogeneze a myelinizace v jednotlivých oblastech mozku (Hoban et al., 2016). Změny v těchto oblastech se pak odrážejí i na našem chování, kognitivních funkcích, vnímání a prožívání emocí i naší motivaci (Fröhlich et al., 2016; O'Mahony et al., 2017).

5.1 Způsoby komunikace a působení mikrobioty na CNS

Střevní mikroorganismy mohou působit na HPA osu a také ovlivňovat vývoj CNS a chování svého hostitele nervovou, endokrinní, metabolickou a imunologickou cestou (Cryan and O'Mahony, 2011). ENS je s CNS propojený prostřednictvím sympatických (bloudivý nerv) a parasympatických nervů. Bloudivý nerv hraje důležitou roli v aktivaci HPA osy, neboť jeho stimulací střevní mikrobiotou dochází ke zvýšení produkce CRF a ACTH (Hosoi et al., 2000). Další cesta, kterou může mikrobiota ovlivňovat funkce CNS, je prostřednictvím změn v hladinách cytokinů (Dinan et al., 2015). Cytokiny působí zejména na hypotalamus, kde zvyšují produkci CRF a tím nepřímo ovlivňují i aktivitu HPA osy (Sudo et al., 2004). Mikrobiota také produkuje metabolity, které posléze působí jako signální molekuly na mozek (Fröhlich et al., 2016). Mezi biologicky aktivní látky produkované střevní mikrobiotou řadíme mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), neuromodulátory a neurotransmitery (O'Mahony et al., 2017), které se přenášejí krevním řečištěm až k mozku, kde mohou působit na jeho funkce (Dinan et al., 2015).

SCFA a jejich soli (butyrát, acetát, propionát) jsou metabolity střevních bakterií, které vznikají anaerobní fermentací vlákniny. Tyto neuroaktivní látky ovlivňují genovou expresi a tím regulují například tvorbu zánětlivých cytokinů i BDNF. Modulací funkce BDNF se střevní mikrobiota může podílet na regulaci synaptické plasticity (Dinan et al., 2015; Maqsood and Stone, 2016). Butyrát je produkován zejména řádem *Clostridiales* (Rivière et al., 2016) a je zodpovědný mimo jiné za modulaci imunitní funkce a ovlivňuje schopnost sociální komunikace (Stilling et al., 2016).

Mezi neurotransmitery produkované střevní mikrobiotou řadíme GABA, serotonin, dopamin, acetylcholin, noradrenalin (shrnutí v de Weerth, 2017). GABA je neurotransmitter účastnící se inhibice nervového systému. Je produkován druhy *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* a jeho nedostatek je spojen s depresí a úzkostí (Barrett et al., 2012; Dinan et al., 2015). Noradrenalin, produkováný druhy *Escherichia*, *Bacillus* a *Saccharomyces*, spolu s serotoninem hrají inhibiční roli v reakci HPA osy na psychologický stres (Dinan, 1996; Dinan et al., 2015). Střevní mikrobiota tedy může působit na mozek prostřednictvím serotoninové dráhy a metabolismu tryptofanu. Tryptofan je prekurzor serotoninu, tzv. „hormonu dobré nálady“, který je důležitou signální molekulou jak ENS, tak i CNS. Je produkován zejména druhy *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* a *Enterococcus* (Dinan et al., 2015). Serotonin hraje klíčovou roli v regulaci osy mikrobiota-střevo-mozek a jeho nedostatek může narušit vývoj CNS (O'Mahony et al., 2014, 2015).

5.2 Vliv mikrobioty na vývoj CNS, kognitivní funkce a chování u dětí

Mikrobiota matky je během těhotenství a při porodu předávána dítěti a ovlivňuje její další vývoj. Kromě toho působí mateřská mikrobiota, respektive její metabolity, také přímo na vyvíjející se mozek. Střevní mikrobiota má mimo jiné vliv na vývoj mikroglíí, což jsou imunitní buňky, které se účastní zánětlivých procesů, formování synapsí a obnovy nervové tkáně (Schafer and Stevens, 2015). Pokud je stabilita mikrobioty matky narušena, dochází k produkci jiných, „špatných“, metabolitů, které mohou ještě před narozením negativně ovlivňovat vývoj dítěte (Mayer et al., 2015). Narušená rovnováha ve střevní mikrobiotě matky tak může vést ke zhoršení pracovní paměti u dětí. Pozorujeme rovněž nižší motivaci (Desbonnet et al., 2014) a menší potřebu sociálních interakcí (Degroote et al., 2016). Dysbalance ve střevní mikrobiotě u matky často vede k infekcím a právě infekce, zvláště v prvním trimestru, jsou spojeny s častějším výskytem poruch autistického spektra a ADHD (Curran et al., 2015; O'Mahony et al., 2017).

Aktivní kolonizace GIT dítěte po porodu napomáhá správnému vývoji CNS a předurčuje jakým způsobem bude náš organismus reagovat na stres (Cryan and O'Mahony, 2011). U dětí s vyšší alfa diverzitou v prvním roce života (tj. střevní mikrobiotou svým složením více podobnou dospělému organismu) pozorujeme lepší kognitivní schopnosti (Carlson et al., 2018). Rozdíly ve složení a diverzitě střevní mikrobioty jsou také spojeny s temperamentem dítěte (Christian et al., 2015). Narušení přirozené kolonizace GIT dítěte během kritické periody, například v důsledku porodu císařským řezem nebo užívání antibiotik, vede k zesílené reakci HPA osy (Sudo et al., 2004). Také je spojeno s pocitem úzkosti u dětí v pozdějším věku, se sociálním deficitem (tj. potíže v sociální hře, omezené společenské vztahy, narušená schopnost navozování přátelství, horší komunikační

schopnosti) a stereotypním chováním podobném tomu, jaké pozorujeme u dětí s poruchami autistického spektra (Desbonnet et al., 2014). Patologické změny ve složení střevní mikrobioty, jinak nazývané jako dysbióza, vedou ke snížení koncentrace serotoninu a BDNF v CNS a také změně receptorů HPA osy a více depresivnímu chování (Fröhlich et al., 2016). Střevní mikrobiota ovlivňuje produkci BDNF v hipokampu prostřednictvím SCFA. Tento faktor je důležitý pro růst a diferenciaci neuronů a také pro vytváření nových synapsí, zvláště v oblastech, které jsou spojeny s učením a pamětí (Dinan et al., 2015).

5.3 Vliv stresu na složení a funkci mikrobioty

Mozek je schopen působit na funkce mikrobioty prostřednictvím neuroendokrinních drah. Aktivace HPA osy jako odpovědi na stres, způsobuje řadu změn vedoucích k obnovení homeostázy. Tyto změny však mohou způsobit změny ve složení a funkci střevní mikrobioty (Netrebenko, 2015). CNS působí na střevní mikrobiotu především neuroendokrinní cestou (produkci katecholaminů a kortizolu) (de Weerth, 2017).

Vysoké hladiny kortizolu schopny ovlivnit propustnost střeva a narušit hematoencefalickou bariéru (Vicario et al., 2012). Spolu s adrenalinem také působí na motilitu GIT. Vyprazdňování žaludku a motilita tenkého střeva je pomalejší (Nakade et al., 2005), u tlustého střeva naopak rychlejší (Venkova et al., 2010). Dochází také ke snížení sekrece kyselin v žaludku (Shichijo et al., 1993) a zvýšené produkci žlučových kyselin v játrech (Galley et al., 2014; Zijlmans et al., 2015). Dlouhodobá aktivace HPA osy taktéž zkracuje dobu, po kterou potrava prochází střevem (Ditto et al., 1998) a snižuje odpověď sekretorního imunoglobulinu A, jehož funkcí je bránit osídlení patogeny, a tím ještě více zvyšuje propustnost střevní sliznice (Galley et al., 2014). Pozměněné prostředí je méně vhodné pro některé druhy, zvláště *Lactobacilli*. Jejich počet se působením dlouhodobého stresu značně snižuje (Bailey and Coe, 1999). Počet některých patogenních druhů v GIT dítěte se naopak zvyšuje (Galley and Bailey, 2014).

Ačkoli aktivní vývoj střevní mikrobioty začíná až po porodu, tento proces může ovlivnit i stres zažívaný v prenatálním období (Hechler et al., 2019). Složení mikrobioty se u žen v průběhu těhotenství mění, aby usnadnilo proces kolonizace u dítěte. Ke konci těhotenství se u matky snižuje druhová rozmanitost a zvyšuje se počet *Lactobacillus* (Aagaard et al., 2012). Psychosociální stres vede k dysbalanci ve vaginální a střevní mikrobiotě u matky. Některé studie ukazují, že mikrobiota matky je předávána dítěti již během těhotenství, kdy od 10. GT plod začíná polykat plodovou vodu (Bagci et al., 2016). Změny ve složení mikrobioty a infekce u matky tak narušují přirozený průběh kolonizace

u dítěte (Jašarević et al., 2015). Mikrobiota dětí, jejichž matky zažívaly, zvláště ke konci těhotenství, silný stres, obsahovala v prvních měsících života vyšší procento proteobakterií, tj skupiny, která obsahuje řadu patogenních druhů (de Weerth, 2017; Zijlmans et al., 2015). Celkový počet mikroorganismů a zvláště druhů *Lactobacillus* a *Bifidobacteria* byl naopak nižší (Schiffrin et al., 1993; Zijlmans et al., 2015).

6 MODULACE MIKROBIOTY A VLIV NA FUNKCI HPA OSY

Jak již bylo řečeno v předchozí kapitole, patologické změny ve složení střevní mikrobioty, jsou příčinou mnoha onemocnění jako například atopické ekzémy, zánětlivá střevní onemocnění, průjemy nebo zácpy (Rada, 2011; Thomas, 2016). Dysbióza se odráží i na činnosti CNS a normalizace složení střevní mikrobioty má pozitivní vliv na snížení pocitů úzkosti, zmírnění stresu a zlepšení nálady (Cryan and O'Mahony, 2011; Savignac et al., 2016). Existují způsoby léčby, které pomáhají obnovit střevní rovnováhu a tím ovlivnit průběh onemocnění, jiné látky jsou užívány v rámci prevence. Hlavním způsobem, jak můžeme ovlivnit složení mikrobioty u dětí je použitím probiotik a prebiotik, případně kombinací obou složek nazývanou jako synbiotika (Thomas, 2016). Vzácněji se u dětí setkáváme i s jinými metodami, jako je například transplantace střevní mikrobioty (Walia et al., 2014).

6.1 Probiotika, parabiotika a postbiotika

Probiotika jsou světovou zdravotnickou organizací definována jako „živé mikroorganismy, které jsou-li podávány v adekvátním množství, přispívají ke zlepšení zdravotního stavu hostitele“ (Hotel, 2001). Jako probiotika se využívají zejména rody *Bifidobacteria* (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. infantis* aj.) a *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. rhamnosus* aj.). Méně často se můžeme setkat s využitím *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli* nebo *Saccharomyces boulardii*. Účinek probiotik je specifický pro daný kmen a může se lišit i v rámci jednoho rodu (Thomas, 2016).

Nejen živé organismy jsou schopny modulovat složení mikrobioty. Tzv. „parabiotika“ jsou neživotaschopné mikrobiální buňky, které při použití v dostatečném množství mají pozitivní vliv na složení mikrobioty (Taverniti and Guglielmetti, 2011).

Jako postbiotika označujeme neživé mikrobiální buňky, jejich fragmenty, metabolity nebo signální molekuly. Někteří autoři se více přiklánějí k názvu metabiotika. Tyto biologicky aktivní látky

bakteriálního původu jsou schopny iniciovat hormonální a neurochemické procesy. Narozdíl od probiotik je možno metabiotika uchovávat mnohem déle a jejich použití je bezpečnější (Oleskin and Shenderov, 2019).

6.2 Prebiotika

Prebiotika jsou nestravitelné zbytky, které podporují růst vybraných střevních mikroorganismů (Gibson and Roberfroid, 1995). Roberfroid (2007) dále definoval tři kritéria, která musí látka splňovat, abychom o ní mohli mluvit jako o prebiotiku:

1. Látka je rezistentní vůči trávicím enzymům a žaludečním kyselinám hostitele. Hostitel ji sám nedokáže hydrolyzovat.
2. Látka je fermentována některými střevními mikroorganismy.
3. Fermentace má pozitivní vliv na růst nebo aktivitu těchto mikroorganismů a tím přispívá ke zdraví hostitele.

Tato kritéria splňují fruktooligosacharidy a galaktooligosacharidy, které pozitivně ovlivňují zejména rody *Bifidobacteria* a *Lactobacillus* (Roberfroid, 2007). Tyto látky jsou schopny částečně nahradit oligosacharidy obsažené v mateřském mléce, a tudíž jsou také často přidávány do umělé výživy (Rada, 2011).

6.3 Psychobiotika

Jako psychobiotika označujeme probiotika, případně i některá prebiotika (například inulin), které jsou schopné produkovat neuroaktivní látky a mají pozitivní vliv na CNS člověka, a tedy i na jeho psychické zdraví a chování (Hosseinfard et al., 2019; Oleskin and Shenderov, 2019). Některá probiotika (např. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus reuteri*) mají imunomodulační schopnosti (Clarke et al., 2014), snižují hladinu zánětlivých cytokinů a zároveň i úroveň kortizolu. Výsledkem je snížená reakce HPA osy na stres, zmírnění deprese a pocitů úzkosti (Cryan and O'Mahony, 2011). Taktéž mají pozitivní vliv na paměť a učení (Callaghan et al., 2016)

Jiná probiotika, jako například *Bifidobacterium infantis* 35624, způsobují zvýšení hladiny tryptofanu, čímž zmírňují příznaky deprese (Dinan et al., 2015). Některá probiotika jsou také schopná modulovat expresi receptorů GABA (Bravo et al., 2011), alespoň částečně bránit poškození mozkových struktur nebo zmírňovat důsledky chronického stresu (Ait-Belgnaoui et al., 2014; Distrutti et al., 2014).

6.4 Další metody modulace

Zasahovat do průběhu kolonizace střevní mikrobioty můžeme již od samého narození. Děti narozené císařským řezem nepřichází do styku s vaginální mikrobiotou své matky, tím je narušen její přirozený vývoj. Dominguez-Bello et al. (2016) přišli s návrhem, jak při císařském řezu alespoň částečně umožnit horizontální přenos mikrobioty z matky na dítě. Jejich metoda spočívala v tom, že do vagíny matek byla vložena sterilní gáza. Touto gázou byla dítěti ihned po porodu otírána nejdříve ústa a obličej a následně celé tělo. Mikrobiota těchto dětí se v prvním týdnu života více podobala mikrobiotě vaginálně narozených dětí (Dominguez-Bello et al., 2016).

V posledních letech se začala běžně využívat metoda transplantace. Jako první byla tato metoda představena v čínské medicíně už ve 4. století n. l. V současné medicíně se však nevyužívala do roku 1958 (Ihekweazu and Kellermayer, 2016). Tato metoda spočívá v přenosu mikrobioty od zdravého donora postiženému jedinci a je využívána v případech, kdy nelze použít léčbu antibiotiky kvůli rezistenci či v případech recidivity onemocnění (Walia et al., 2014). V současné době se transplantace uplatňuje zejména při léčbě infekcí způsobených *Clostridium difficile* a zánětlivých střevních onemocnění. Předpokládá se, že v budoucnu by mohla transplantace mít uplatnění při léčbě různých metabolických i autoimunitních onemocnění (Xi and Michail, 2019).

7 ZÁVĚR

Kolonizace gastrointestinálního traktu dítěte je složitý proces, který je ovlivněn řadou faktorů jako způsob porodu, laktace, užívání antibiotik, gestační věk, geografický původ aj. (Fallani et al., 2010; Penders et al., 2006). V posledních desetiletích došlo k razantnímu zvýšení podílu císařských řezů (Euro-peristat Project, 2018). Při porodu sekci je přirozený proces kolonizace narušen, neboť dítě nepřichází do styku s vaginální mikrobiotou své matky (Dominguez-Bello et al., 2010). Také mateřské mléko má specifické složení mikrobioty, která je při kojení předávána dítěti a má vliv na formování jeho vlastní mikrobioty (Stewart et al., 2018). U dětí narozených císařským řezem bývá kojení zahájeno později. Je tedy možné, že pravý důvod pozorovaného rozdílu ve složení mikrobioty u dětí narozených vaginálně a císařským řezem (Penders et al., 2006), je právě opožděné zahájení laktace. Budoucí výzkumy by se měly orientovat právě propojením problematiky vlivu způsobu porodu a zahájení laktace na složení střevního mikrobioty u dítěte.

Dalším faktorem ovlivňující složení střevní mikrobioty dítěte je stres, který působí na matku v těhotenství a způsobuje modulaci složení její mikrobioty (Hechler et al., 2019). Mikrobiota matky

se může předávat dítěti ještě v průběhu těhotenství a má vliv na jeho vývoj po narození (Bagci et al., 2016). I když mechanismus, jakým dochází k prenatálnímu předávání mikrobioty matky dítěti, zatím není zcela jasný.

Stres v těhotenství způsobuje vyšší hladiny kortizolu a kortikoliberinu v krvi matky, které se přes placentu předávají i dítěti, působí na jeho vyvíjející se mozek a mohou vyvolat poškození limbických struktur jako jsou amygdala, hipokampus a prefrontální kůra (Weinstock, 2008). Tyto oblasti jsou spojené s regulací HPA osy – neuroendokrinního systému, který zahrnuje všechny interakce mezi hypotalamem, hypofýzou a nadledvinami a je jedním z hlavních mechanismů regulace stresové reakce (Pacak et al., 1998; Ulrich-Lai and Herman, 2009). Dysfunkce HPA osy působí na fyzický i psychický zdravotní stav (Taylor et al., 2011), imunitu (Miller et al., 2002), růst (Orchinik, 1998), paměť a učení (Luine et al., 1994), vnímání a prožívání emocí (Vyas et al., 2002).

V raném dětství se mozkové struktury ještě stále vyvíjejí, proto je reakce HPA osy vůči stresorům oslabena a aktivovat ji mohou pouze silné stresory (Gunnar et al., 2009). Ty jsou nejčastěji spojeny s pečující osobou, respektive její absencí (Fisher et al., 2006), a psychickým, fyzickým či sexuálním násilím (Heim et al., 2000a; Kaufman et al., 1997).

Mikrobiota a mozek spolu komunikují prostřednictvím osy mikrobiota-střevo-mozek a vzájemně ovlivňují svůj vývoj (Montiel-Castro et al., 2013). Narušená regulace HPA osy může vést k dysbióze ve střevní mikrobiotě a ta naopak může narušit vývoj mozku a regulace stresových mechanismů (O'Mahony et al., 2017). Změněná reakce na stres často přetrvává i v dospělosti (Ladd et al., 2004). Dysregulace osy mikrobiota-střevo-mozek může také vést ke zhoršení kognitivních funkcí, menší potřebě sociálních interakcí, horší schopnosti komunikace a navozování přátelství (Degroote et al., 2016; Desbonnet et al., 2014; O'Mahony et al., 2017). V neposlední řadě je spojena s psychickými poruchami jako jsou úzkost a deprese, schizofrenie, poruchy autistického spektra a mnoha dalšími (Curran et al., 2015; Fröhlich et al., 2016; O'Mahony et al., 2017).

V posledních letech přibývá výzkumů, ze kterých je patrné, že narušení střevní mikrobioty lze stabilizovat použitím prebiotik, probiotik či jejích fragmentů (Oleskin and Shenderov, 2019; Taverniti and Guglielmetti, 2011; Thomas, 2016). Některé druhy probiotik, nazývané jako psychobiotika, mají pozitivní vliv na psychický stav člověka (Hosseinfard et al., 2019; Oleskin and Shenderov, 2019). I když jiné výzkumy tuto spojitost neprokázaly. Účinky probiotik se patrně liší v závislosti na použitém kmeni a v této oblasti jsou potřebné další výzkumy. Většina výzkumů navíc byla prováděna na hlodavcích a účinek se proto mohl odvíjet od použitých pokusných zvířat.

PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY

Aagaard, K., Riehle, K., Ma, J., Segata, N., Mistretta, T.-A., Coarfa, C., Raza, S., Rosenbaum, S., Van den Veyver, I., Milosavljevic, A., et al. (2012). A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLoS One* 7, e36466.

Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Troudart, T., Bloch, M., Heresco-Levy, U., and Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 4, 163–172.

Ait-Belgnaoui, A., Colom, A., Braniste, V., Ramalho, L., Marrot, A., Cartier, C., Houdeau, E., Theodorou, V., and Tompkins, T. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 26, 510–520.

Akarachkova, E.S., Blinov, D. V., Kotova, O. V., Travnikova, E. V., and Tsareva, E. V. (2018). Stress and anxiety in children: Causes and methods of correction. 1, 28–35.

Anda, R.F., Felitti, V.J., Bremner, J.D., Walker, J.D., Whitfield, C., Perry, B.D., Dube, S.R., and Giles, W.H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 256, 174–186.

Ardissone, A.N., de la Cruz, D.M., Davis-Richardson, A.G., Rechcigl, K.T., Li, N., Drew, J.C., Murgas-Torrazza, R., Sharma, R., Hudak, M.L., Triplett, E.W., et al. (2014). Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 9, e90784–e90784.

Armario, A., Daviu, N., Muñoz-Abellán, C., Rabasa, C., Fuentes, S., Belda, X., Gagliano, H., and Nadal, R. (2012). What can We Know from Pituitary–Adrenal Hormones About the Nature and Consequences of Exposure to Emotional Stressors? *Cell. Mol. Neurobiol.* 32, 749–758.

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174–180.

Bäckhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L., Peterson, D.A., and Gordon, J.I. (2005). Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science* (80-.). 307, 1915 LP – 1920.

Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., et al. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* 17, 690–703.

Bagci, S., Brosens, E., Tibboel, D., De Klein, A., Ijsselstijn, H., Wijers, C.H.W., Roeleveld, N., de Blaauw, I., Broens, P.M., van Rooij, I.A.L.M., et al. (2016). More than fetal urine: enteral uptake of amniotic fluid as a major predictor for fetal growth during late gestation. *Eur. J. Pediatr.* 175, 825–831.

Bailey, M.T., and Coe, C.L. (1999). Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev. Psychobiol.* 35, 146–155.

Barrett, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Fitzgerald, G.F., and Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.* 113, 411–417.

Beijers, R., Buitelaar, J.K., and de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 23, 943–956.

Van den Bergh, B.R.H., and Marcoen, A. (2004). High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms, Externalizing Problems, and Anxiety in 8- and 9-Year-Olds. *Child Dev.* 75, 1085–1097.

Bergström, A., Skov, T.H., Bahl, M.I., Roager, H.M., Christensen, L.B., Ejlerskov, K.T., Mølgaard, C., Michaelsen, K.F., and Licht, T.R. (2014). Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl. Environ. Microbiol.* 80, 2889–2900.

Bokulich, N.A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., D. Lieber, A., Wu, F., Perez-Perez,

G.I., Chen, Y., et al. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra82 LP-343ra82.

Boonstra, R. (2004). Coping with Changing Northern Environments: The Role of the Stress Axis in Birds and Mammals. *Integr. Comp. Biol.* 44, 95–108.

Boyle, M.P., Brewer, J.A., Funatsu, M., Wozniak, D.F., Tsien, J.Z., Izumi, Y., and Muglia, L.J. (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 473–478.

Bradley, A.J., and Dinan, T.G. (2010). Review: A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *J. Psychopharmacol.* 24, 91–118.

Braquehais, M.D., Picouto, M.D., Casas, M., and Sher, L. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a neurobiological correlate of emotion dysregulation in adolescent suicide. *World J. Pediatr.* 8, 197–206.

Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., and Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 16050 LP – 16055.

Brouwers, E.P.M., van Baar, A.L., and Pop, V.J.M. (2001). Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav. Dev.* 24, 95–106.

Brown, D.W., Anda, R.F., Tiemeier, H., Felitti, V.J., Edwards, V.J., Croft, J.B., and Giles, W.H. (2009). Adverse Childhood Experiences and the Risk of Premature Mortality. *Am. J. Prev. Med.* 37, 389–396.

Bruce, J., Fisher, P.A., Pears, K.C., and Levine, S. (2009). Morning cortisol Levels in preschool-aged foster children: differential effects of maltreatment type. *Dev. Psychobiol.* 51, 14–23.

Callaghan, B.L., Cowan, C.S.M., and Richardson, R. (2016). Treating Generational Stress: Effect of Paternal Stress on Development of Memory and Extinction in Offspring Is Reversed by Probiotic Treatment. *Psychol. Sci.* 27, 1171–1180.

Carlson, A.L., Xia, K., Azcarate-Peril, M.A., Goldman, B.D., Ahn, M., Styner, M.A., Thompson, A.L., Geng, X., Gilmore, J.H., and Knickmeyer, R.C. (2018). Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol. Psychiatry* 83, 148–159.

Christian, L.M., Galley, J.D., Hade, E.M., Schoppe-Sullivan, S., Kamp Dush, C., and Bailey, M.T. (2015). Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain. Behav. Immun.* 45, 118–127.

Clarke, G., O'Mahony, S.M., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2014). Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr.* 103, 812–819.

Collado, M.C., Isolauri, E., Laitinen, K., and Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 894–899.

Cooperstock, M.S., and Zedd, A.J. (1983). CHAPTER 4 - Intestinal Flora of Infants. In *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*, D.J.B.T.-H.I.M. in H. and D. HENTGES, ed. (Academic Press), pp. 79–99.

Cryan, J.F., and O'Mahony, S.M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol. Motil.* 23, 187–192.

Curran, E.A., O'Neill, S.M., Cryan, J.F., Kenny, L.C., Dinan, T.G., Khashan, A.S., and Kearney, P.M. (2015). Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry* 56, 500–508.

Dayas, C. V, Buller, K.M., Crane, J.W., Xu, Y., and Day, T.A. (2001). Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur. J. Neurosci.* 14, 1143–1152.

- Degroote, S., Hunting, D.J., Baccarelli, A.A., and Takser, L. (2016). Maternal gut and fetal brain connection: Increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following periconceptional antibiotic exposure. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 71, 76–82.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2014). Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol. Psychiatry* 19, 146–148.
- Dinan, T.G. (1996). Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci.* 58, 1683–1694.
- Dinan, T.G., Stilling, R.M., Stanton, C., and Cryan, J.F. (2015). Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J. Psychiatr. Res.* 63, 1–9.
- Distrutti, E., O'Reilly, J.-A., McDonald, C., Cipriani, S., Renga, B., Lynch, M.A., and Fiorucci, S. (2014). Modulation of Intestinal Microbiota by the Probiotic VSL#3 Resets Brain Gene Expression and Ameliorates the Age-Related Deficit in LTP. *PLoS One* 9, e106503.
- Ditto, B., Miller, S.B., and Barr, R.G. (1998). A One-Hour Active Coping Stressor Reduces Small Bowel Transit Time in Healthy Young Adults. *Psychosom. Med.* 60.
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., and Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971–11975.
- Dominguez-Bello, M.G., De Jesus-Laboy, K.M., Shen, N., Cox, L.M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N.A., Song, S.J., Hoashi, M., Rivera-Vinas, J.I., et al. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med.* 22, 250–253.
- Draws, E., Fertuck, E.A., Koenig, J., Kaess, M., and Arntz, A. (2019). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 96, 316–334.
- Droste, S.K., de Groote, L., Atkinson, H.C., Lightman, S.L., Reul, J.M.H.M., and Linthorst, A.C.E. (2008). Corticosterone Levels in the Brain Show a Distinct Ultradian Rhythm but a Delayed Response to Forced Swim Stress. *Endocrinology* 149, 3244–3253.
- Dube, S.R., Fairweather, D., Pearson, W.S., Felitti, V.J., Anda, R.F., and Croft, J.B. (2009). Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom. Med.* 71, 243–250.
- Dunkel Schetter, C., and Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr. Opin. Psychiatry* 25, 141–148.
- Euro-Peristat Project (2018). European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. Available www.europeristat.com
- Euro-Peristat Project (2013). European Perinatal Health Report. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. Available www.europeristat.com
- Evanson, N.K., Tasker, J.G., Hill, M.N., Hillard, C.J., and Herman, J.P. (2010). Fast Feedback Inhibition of the HPA Axis by Glucocorticoids Is Mediated by Endocannabinoid Signaling. *Endocrinology* 151, 4811–4819.
- Fallani, M., Young, D., Scott, J., Norin, E., Amarri, S., Adam, R., Aguilera, M., Khanna, S., Gil, A., Edwards, C.A., et al. (2010). Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 51.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., and Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 14691 LP – 14696.
- Fisher, P.A., Gunnar, M.R., Dozier, M., Bruce, J., and Pears, K.C. (2006). Effects of Therapeutic Interventions for Foster Children on Behavioral Problems, Caregiver Attachment, and Stress Regulatory Neural Systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1094, 215–225.

Fröhlich, E.E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jačan, A., Wagner, B., Zinser, E., Bordag, N., Magnes, C., Fröhlich, E., et al. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain. Behav. Immun.* 56, 140–155.

Galley, J.D., and Bailey, M.T. (2014). Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes* 5, 390–396.

Galley, J.D., Nelson, M.C., Yu, Z., Dowd, S.E., Walter, J., Kumar, P.S., Lyte, M., and Bailey, M.T. (2014). Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 14, 189.

Gibson, G.R., and Roberfroid, M.B. (1995). Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J. Nutr.* 125, 1401–1412.

Giedd, J.N., Snell, J.W., Lange, N., Rajapakse, J.C., Casey, B.J., Kozuch, P.L., Vaituzis, A.C., Vauss, Y.C., Hamburger, S.D., Kaysen, D., et al. (1996). Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18. *Cereb. Cortex* 6, 551–559.

Gosalbes, M.J., Llop, S., Vallès, Y., Moya, A., Ballester, F., and Francino, M.P. (2013). Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin. Exp. Allergy* 43, 198–211.

Gunnar, M.R., Talge, N.M., and Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 34, 953–967.

Hechler, C., Borewicz, K., Beijers, R., Saccenti, E., Riksen-Walraven, M., Smidt, H., and de Weerth, C. (2019). Association between Psychosocial Stress and Fecal Microbiota in Pregnant Women. *Sci. Rep.* 9, 4463.

Heim, C., Newport, D.J., Heit, S., Graham, Y.P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A.H., and Nemeroff, C.B. (2000a). Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA* 284, 592–597.

Heim, C., Ehlert, U., and Hellhammer, D.H. (2000b). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25, 1–35.

Herman, J.P., Schafer, M.K., Young, E.A., Thompson, R., Douglass, J., Akil, H., and Watson, S.J. (1989). Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J. Neurosci.* 9, 3072 LP – 3082.

Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C., and Cullinan, W.E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.* 24, 151–180.

Hillman, E.T., Lu, H., Yao, T., and Nakatsu, C.H. (2017). Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ.* 32, 300–313.

Hoban, A.E., Stilling, R.M., Ryan, F.J., Shanahan, F., Dinan, T.G., Claesson, M.J., Clarke, G., and Cryan, J.F. (2016). Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl. Psychiatry* 6, e774–e774.

Hoffmann, C., Dollive, S., Grunberg, S., Chen, J., Li, H., Wu, G.D., Lewis, J.D., and Bushman, F.D. (2013). Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One* 8, e66019–e66019.

Hopkins, M.J., and Macfarlane, G.T. (2002). Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J. Med. Microbiol.* 51, 448–454.

Hosoi, T., Okuma, Y., and Nomura, Y. (2000). Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 β expression in the brain and activates HPA axis. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 279, R141–R147.

Hosseinfard, E.-S., Morshedi, M., Bavafa-Valenlia, K., and Saghafi-Asl, M. (2019). The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut

microbiota and brain regions. *Eur. J. Nutr.* 58, 3361–3375.

Hotel, A. (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria – Joint FAO/WHO Expert Consultation. 2014.

Huse, S.M., Dethlefsen, L., Huber, J.A., Welch, D.M., Relman, D.A., and Sogin, M.L. (2008). Exploring Microbial Diversity and Taxonomy Using SSU rRNA Hypervariable Tag Sequencing. *PLOS Genet.* 4, e1000255.

Hyman, S.E. (2009). How adversity gets under the skin. *Nat. Neurosci.* 12, 241–243.

Ihekweazu, F.D., and Kellermayer, R. (2016). CHAPTER 18: Fecal microbiota transplantation: is it time for children? In *Probiotics in Children*, G.L. De'Angelis, and M. Manfredi, eds. (New York: Nova Science Publishers, Inc), pp. 309–326.

*Jafarzadeh, A., Hadavi, M., Hassanshahi, G., Rezaeian, M., Vazirinejad, R., Aminzadeh, F., and Sarkoobi, A. (2019). Cesarean or Cesarean Epidemic? *Arch. Iran. Med.* 22, 663–670.

Jakobsson, H.E., Abrahamsson, T.R., Jenmalm, M.C., Harris, K., Quince, C., Jernberg, C., Björkstén, B., Engstrand, L., and Andersson, A.F. (2014). Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 63, 559 LP – 566.

Jašarević, E., Howerton, C.L., Howard, C.D., and Bale, T.L. (2015). Alterations in the Vaginal Microbiome by Maternal Stress Are Associated With Metabolic Reprogramming of the Offspring Gut and Brain. *Endocrinology* 156, 3265–3276.

Jauregui-Huerta, F., Ruvalcaba-Delgadillo, Y., Gonzalez-Castañeda, R., Garcia-Estrada, J., Gonzalez-Perez, O., and Luquin, S. (2010). Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. *Curr. Immunol. Rev.* 6, 195–204.

Joëls, M., and Baram, T.Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 459–466.

Joëls, M., Sarabdjitsingh, R.A., and Karst, H. (2012). Unraveling the Time Domains of Corticosteroid Hormone Influences on Brain Activity: Rapid, Slow, and Chronic Modes. *Pharmacol. Rev.* 64, 901 LP – 938.

Kaufman, J., Birmaher, B., Perel, J., Dahl, R.E., Moreci, P., Nelson, B., Wells, W., and Ryan, N.D. (1997). The Corticotropin-Releasing Hormone Challenge in Depressed Abused, Depressed Nonabused, and Normal Control Children. *Biol. Psychiatry* 42, 669–679.

Kirby, E.D., Muroy, S.E., Sun, W.G., Covarrubias, D., Leong, M.J., Barchas, L.A., and Kaufer, D. (2013). Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2. *Elife* 2, e00362–e00362.

Klaassens, E.R., van Noorden, M.S., Giltay, E.J., van Pelt, J., van Veen, T., and Zitman, F.G. (2009). Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 33, 889–894.

de Kloet, E.R., Joëls, M., and Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463–475.

Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 457–470.

Koren, O., Goodrich, J.K., Cullender, T.C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H.K., Gonzalez, A., Werner, J.J., Angenent, L.T., Knight, R., et al. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150, 470–480.

Korte, S.M., Koolhaas, J.M., Wingfield, J.C., and McEwen, B.S. (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 3–38.

Ladd, C.O., Huot, R.L., Thiruvikraman, K. V, Nemeroff, C.B., and Plotsky, P.M. (2004). Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the

hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol. Psychiatry* 55, 367–375.

Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K.R., de Jonge, P., Beekman, A.T.F., and Penninx, B.W.J.H. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol. Psychiatry* 18, 692–699.

Laplanche, D.P., Barr, R.G., Brunet, A., Du Fort, G.G., Meaney, M.L., Saucier, J.-F., Zelazo, P.R., and King, S. (2004). Stress During Pregnancy Affects General Intellectual and Language Functioning in Human Toddlers. *Pediatr. Res.* 56, 400–410.

Látalová, K. (2013). *Agresivita v psychiatrii*. (Grada).

Lečbych, M. (2016). *Rorschachova metoda. Integrativní přístup k interpretaci, 2., rozšířené a aktualizované vydání*. (Grada).

Lepage, P., Leclerc, M.C., Joossens, M., Mondot, S., Blottière, H.M., Raes, J., Ehrlich, D., and Doré, J. (2013). A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 62, 146 LP – 158.

Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Arumugam, M., Kultima, J.R., Prifti, E., Nielsen, T., et al. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 32, 834–841.

Lim, M.Y., Rho, M., Song, Y.-M., Lee, K., Sung, J., and Ko, G. (2014). Stability of Gut Enterotypes in Korean Monozygotic Twins and Their Association with Biomarkers and Diet. *Sci. Rep.* 4, 7348.

Luine, V., Villegas, M., Martinez, C., and McEwen, B.S. (1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res.* 639, 167–170.

Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 434–445.

Manco, M., Putignani, L., and Bottazzo, G.F. (2010). Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. *Endocr. Rev.* 31, 817–844.

Maqsood, R., and Stone, T.W. (2016). The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochem. Res.* 41, 2819–2835.

Mariani, A., Chalias, S., Jeandel, C., and Rodière, M. (2010). Le nanisme psychosocial, une réalité toujours d'actualité – à propos d'un cas. *Arch. Pédiatrie* 17, 486–490.

Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimaraes, V., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., and Furet, J.-P. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 9, 123.

Matthews, S.G., and Phillips, D.I. (2012). Transgenerational inheritance of stress pathology. *Exp. Neurol.* 233, 95–101.

Mayer, E.A., Tillisch, K., and Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest.* 125, 926–938.

McDonald, A.J., Mascagni, F., and Guo, L. (1996). Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience* 71, 55–75.

McEwen, B.S. (1997). Hormones as regulators of brain development: life-long effects related to health and disease. *Acta Paediatr.* 86, 41–44.

McEwen, B.S., and Wingfield, J.C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Behav.* 43, 2–15.

McLaughlin, K.A., Sheridan, M.A., Tibu, F., Fox, N.A., Zeanah, C.H., and Nelson, C.A. (2015). Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 5637–5642.

McLaughlin, K.J., Gomez, J.L., Baran, S.E., and Conrad, C.D. (2007). The effects of chronic stress on

- hippocampal morphology and function: An evaluation of chronic restraint paradigms. *Brain Res.* 1161, 56–64.
- Meaney, M.J., Diorio, J., Francis, D., Widdowson, J., LaPlante, P., Caldji, C., Sharma, S., Seckl, J.R., and Plotsky, P.M. (1996). Early Environmental Regulation of Forebrain Glucocorticoid Receptor Gene Expression: Implications for Adrenocortical Responses to Stress; pp. 49–60. *Dev. Neurosci.* 18, 49–60.
- Miller, G.E., Cohen, S., and Ritchey, A.K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Heal. Psychol.* 21, 531–541.
- Miller, G.E., Rohleder, N., Stetler, C., and Kirschbaum, C. (2005). Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosom. Med.* 67, 679–687.
- Moles, L., Gómez, M., Heilig, H., Bustos, G., Fuentes, S., de Vos, W., Fernández, L., Rodríguez, J.M., and Jiménez, E. (2013). Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *PLoS One* 8, 1–13.
- Montiel-Castro, A., González-Cervantes, R., Bravo-Ruiseco, G., and Pacheco-Lopez, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 70.
- Muñoz-Hoyos, A., Molina-Carballo, A., Augustin-Morales, M., Contreras-Chova, F., Naranjo-Gómez, A., Justicia-Martínez, F., and Uberos, J. (2011). Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry Res.* 188, 96–101.
- Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C., and Senba, E. (2005). Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci. Res.* 53, 129–139.
- Nakade, Y., Tsuchida, D., Fukuda, H., Iwa, M., Pappas, T.N., and Takahashi, T. (2005). Restraint stress delays solid gastric emptying via a central CRF and peripheral sympathetic neuron in rats. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 288, R427–R432.
- Netrebenko, O.K. (2015). Gut microbiota and brain: Mutual influence and interaction. 94, 134–140.
- O'Connor, T.G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., and Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years: Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br. J. Psychiatry* 180, 502–508.
- O'Mahony, S.M., Felice, V.D., Nally, K., Savignac, H.M., Claesson, M.J., Scully, P., Woznicki, J., Hyland, N.P., Shanahan, F., Quigley, E.M., et al. (2014). Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience* 277, 885–901.
- O'Mahony, S.M., Clarke, G., Borre, Y.E., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 277, 32–48.
- *O'Mahony, S.M., Clarke, G., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2017). Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience* 342, 37–54.
- Oleskin, A. V, and Shenderov, B.A. (2019). Probiotics and Psychobiotics: the Role of Microbial Neurochemicals. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 11, 1071–1085.
- Orchinik, M. (1998). Glucocorticoids, Stress, and Behavior: Shifting the Timeframe¹. *Horm. Behav.* 34, 320–327.
- Ou, J., Carbonero, F., Zoetendal, E.G., DeLany, J.P., Wang, M., Newton, K., Gaskins, H.R., and O'Keefe, S.J.D. (2013). Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 98, 111–120.
- Pacak, K., Palkovits, M., Yadid, G., Kvetnansky, R., Kopin, I.J., and Goldstein, D.S. (1998). Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 275, R1247–R1255.
- Pacák, K., and Palkovits, M. (2001). Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses:

Implications for Stress-Related Disorders. *Endocr. Rev.* 22, 502–548.

*Pakhomovskaya, N.L., and Venediktova, M.M. (2018). Impact of early-life microbiota on the development of infants. *Медицинский Совет* 200.

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F.F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P.A., and Stobberingh, E.E. (2006). Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics* 118, 511 LP – 521.

Pervanidou, P. (2008). Biology of Post-Traumatic Stress Disorder in Childhood and Adolescence. *J. Neuroendocrinol.* 20, 632–638.

Quercia, S., Candela, M., Giuliani, C., Turrone, S., Luiselli, D., Rampelli, S., Brigidi, P., Franceschi, C., Bacalini, M.G., Garagnani, P., et al. (2014). From lifetime to evolution: timescales of human gut microbiota adaptation. *Front. Microbiol.* 5, 587.

Rada, V. (2011). Vyuziti probiotik, prebiotik a synbiotik. *Med. Pract.* 8, 10–15.

Radley, J.J., Arias, C.M., and Sawchenko, P.E. (2006). Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *J. Neurosci.* 26, 12967–12976.

Reul, J.M.H.M., and De Kloet, E.R. (1986). Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J. Steroid Biochem.* 24, 269–272.

Rivière, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F., and De Vuyst, L. (2016). Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front. Microbiol.* 7, 979.

Roberfroid, M. (2007). Prebiotics: The Concept Revisited. *J. Nutr.* 137, 830S–837S.

*Roberfroid, M.B., Bornet, F., Bouley, C., and Cummings, J.H. (1995). Colonic Microflora: Nutrition and Health. Summary and Conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] Workshop held in Barcelona, Spain. *Nutr. Rev.* 53, 127–130.

Roosendaal, B., McEwen, B.S., and Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 423–433.

La Rosa, P.S., Warner, B.B., Zhou, Y., Weinstock, G.M., Sodergren, E., Hall-Moore, C.M., Stevens, H.J., Bennett, W.E., Shaikh, N., Linneman, L.A., et al. (2014). Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 12522 LP – 12527.

Ruit, K.G., and Neafsey, E.J. (1988). Cardiovascular and respiratory responses to electrical and chemical stimulation of the hippocampus in anesthetized and awake rats. *Brain Res.* 457, 310–321.

Savignac, H.M., Couch, Y., Stratford, M., Bannerman, D.M., Tzortzis, G., Anthony, D.C., and Burnet, P.W.J. (2016). Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT_{2A} receptor and IL1- β levels in male mice. *Brain. Behav. Immun.* 52, 120–131.

Schafer, D.P., and Stevens, B. (2015). Microglia Function in Central Nervous System Development and Plasticity. *COLD SPRING Harb. Perspect. Biol.* 7.

Schiffrin, E.J., Carter, E.A., Walker, W.A., Frieberg, E., Benjamin, J., and Israel, E.J. (1993). Influence of prenatal corticosteroids on bacterial colonization in the newborn rat. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 17, 271–275.

Seckl, J.R. (2007). Glucocorticoids, developmental ‘programming’ and the risk of affective dysfunction. In *Stress Hormones and Post Traumatic Stress Disorder Basic Studies and Clinical Perspectives*, E.R. De Kloet, M.S. Oitzl, and E.B.T.-P. in B.R. Vermetten, eds. (Elsevier), pp. 17–34.

Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138, 32.

- Selye, H. (1950). *The physiology and pathology of exposure to stress*. (Oxford, England: Acta, Inc.).
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *Am. Sci.* 61, 692–699.
- Selye, H. (1976). Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can. Med. Assoc. J.* 115, 53–56.
- Sender, R., Fuchs, S., and Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *Plos Biol.* 14, e1002533–e1002533.
- Sharpley, C.F., Bitsika, V., Andronicos, N.M., and Agnew, L.L. (2016). Further evidence of HPA-axis dysregulation and its correlation with depression in Autism Spectrum Disorders: Data from girls. *Physiol. Behav.* 167, 110–117.
- Shichijo, K., Ito, M., Taniyama, K., and Sekine, I. (1993). The role of sympathetic neurons for low susceptibility to stress in gastric lesions. *Life Sci.* 53, 261–267.
- Skarlandtová, H., Fraňková, M., Frynta, D., and Kittnar, O. (2010). Stress and stress hormones in mammals. *Cesk. Fysiol.* 59, 32–36.
- Stark, P.L., and Lee, A. (1982). The Microbial Ecology of the Large Bowel of Breastfed and Formula-fed Infants During the First Year of Life. *J. Med. Microbiol.* 15, 189–203.
- Stewart, C.J., Ajami, N.J., O'Brien, J.L., Hutchinson, D.S., Smith, D.P., Wong, M.C., Ross, M.C., Lloyd, R.E., Doddapaneni, H., Metcalf, G.A., et al. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 562, 583–588.
- Stilling, R.M., van de Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2016). The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem. Int.* 99, 110–132.
- Strüber, N., Strüber, D., and Roth, G. (2014). Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38, 17–37.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., Kubo, C., and Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 558, 263–275.
- Tanaka, S., Kobayashi, T., Songjinda, P., Tateyama, A., Tsubouchi, M., Kiyohara, C., Shirakawa, T., Sonomoto, K., and Nakayama, J. (2009). Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 56, 80–87.
- Taverniti, V., and Guglielmetti, S. (2011). The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 6, 261–274.
- Taylor, S.E., Way, B.M., and Seeman, T.E. (2011). Early adversity and adult health outcomes. *Dev. Psychopathol.* 23, 939–954.
- Thomas, L. V (2016). CHAPTER 1: The gut microbiota and the role of probiotics in children. In *Probiotics in Children*, G.L. De'Angelis, and M. Manfredi, eds. (New York: Nova Science Publishers, Inc.), pp. 1–29.
- Ulrich-Lai, Y.M., and Herman, J.P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 397–409.
- Valentino, R.J., and Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur. J. Pharmacol.* 583, 194–203.
- Venkova, K., Johnson, A.C., Myers, B., and Greenwood-Van Meerveld, B. (2010). Exposure of the amygdala to elevated levels of corticosterone alters colonic motility in response to acute psychological stress. *Neuropharmacology* 58, 1161–1167.

Vicario, M., Alonso, C., Guilarte, M., Serra, J., Martínez, C., González-Castro, A.M., Lobo, B., Antolín, M., Andreu, A.L., García-Arumí, E., et al. (2012). Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology* 37, 65-77.

Vyas, A., Mitra, R., Shankaranarayana Rao, B.S., and Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci.* 22, 6810-6818.

Walia, R., Garg, S., Song, Y., Girotra, M., Cuffari, C., Fricke, W.F., and Dutta, S.K. (2014). Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in 2 Children With Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Its Impact on Their Growth and Gut Microbiome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 59.

*de Weerth, C. (2017). Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 83, 458-471.

Weinstock, M. (2008). The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1073-1086.

Wesarg, C., Van Den Akker, A.L., Oei, N.Y.L., Hoeve, M., and Wiers, R.W. (2020). Identifying pathways from early adversity to psychopathology: A review on dysregulated HPA axis functioning and impaired self-regulation in early childhood. *Eur. J. Dev. Psychol.* 1-20.

Wittbrodt, M.T., Moazzami, K., Lima, B.B., Alam, Z.S., Corry, D., Hammadah, M., Campanella, C., Ward, L., Quyyumi, A.A., Shah, A.J., et al. (2019). Early childhood trauma alters neurological responses to mental stress in patients with coronary artery disease. *J. Affect. Disord.* 254, 49-58.

Wittchen, H.-U., Lieb, R., Schuster, P., and Oldehinkel, A.J. (2000). When is onset? Investigations into early developmental stages of anxiety and depressive disorders. *Child. Onset "Adult" Psychopathol. Clin. Res. Adv.* 259-302.

Wong, E.Y.H., and Herbert, J. (2004). The corticoid environment: a determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 20, 2491-2498.

Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W.A., Knight, R., et al. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* (80-.). 334, 105 LP - 108.

Xi, D., and Michail, S. (2019). Fecal microbiota transplantation in children does not significantly alter body mass index. *Transl. Pediatr.* Vol 8, No 5 (December 2019) *Transl. Pediatr.*

Yassour, M., Vatanen, T., Siljander, H., Hämäläinen, A.-M., Härkönen, T., Ryhänen, S.J., Franzosa, E.A., Vlamakis, H., Huttenhower, C., Gevers, D., et al. (2016). Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra81-343ra81.

Yokoyama, K., Yamada, T., Mitani, H., Yamada, S., Pu, S., Yamanashi, T., Matsumura, H., Nakagome, K., and Kaneko, K. (2015). Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Res.* 226, 494-498.

Young, E.A., Abelson, J., and Lightman, S.L. (2004). Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Front. Neuroendocrinol.* 25, 69-76.

Zhu, P., Sun, M.-S., Hao, J.-H., Chen, Y.-J., Jiang, X.-M., Tao, R.-X., Huang, K., and Tao, F.-B. (2014). Does prenatal maternal stress impair cognitive development and alter temperament characteristics in toddlers with healthy birth outcomes? *Dev. Med. Child Neurol.* 56, 283-289.

Zhuang, L., Chen, H., Zhang, S., Zhuang, J., Li, Q., and Feng, Z. (2019). Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics. Proteomics Bioinformatics* 17, 13-25.

Zijlmans, M.A.C., Korpela, K., Riksen-Walraven, J.M., de Vos, W.M., and de Weerth, C. (2015). Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 53, 233-245.